






B3

Substituted pyridines.**Publication number:** EP0325130**Publication date:** 1989-07-26**Inventor:** ANGERBAUER ROLF DR; FEY PETER DR; HUBSCH WALTER DR; PHILIPPS THOMAS DR; BISCHOFF HILMAR DR; PETZINNA DIETER DR DR; SCHMIDT DELF DR; THOMAS GUNTER DR**Applicant:** BAYER AG (DE)**Classification:**

- International: C07D333/24; A61K31/44; A61K31/4418; A61K31/4427; A61K31/443; A61K31/4433; A61P3/06; A61P9/10; C07D211/90; C07D213/30; C07D213/42; C07D213/48; C07D213/55; C07D213/80; C07D213/82; C07D213/84; C07D213/85; C07D213/89; C07D307/54; C07D401/06; C07D401/12; C07D405/04; C07D405/06; C07D405/12; C07D409/04; C07D409/06; C07F7/08; C07F7/18; C07D333/00; A61K31/44; A61K31/4418; A61K31/4427; A61P3/00; A61P9/00; C07D211/00; C07D213/00; C07D307/00; C07D401/00; C07D405/00; C07D409/00; C07F7/00; (IPC1-7): A61K31/44; C07D213/65; C07D213/80; C07D213/82; C07D213/85; C07D213/89; C07D401/06; C07D401/12; C07D405/04; C07D405/06; C07D405/12





- European: C07D213/55; C07D213/80C3; C07D213/82D; C07D213/85; C07D213/89B; C07D401/06; C07D401/12; C07D405/04; C07D405/06; C07D405/12; C07D409/04; C07D409/06; C07F7/08C6B; C07F7/08C6D; C07F7/18C4D4D

Application number: EP19890100250 19890109**Priority number(s):** DE19883801406 19880120; IT19880021317 19880711**Also published as:**

 US5006530 (A1)
 JP1216974 (A)
 FI890258 (A)
 EP0325130 (A3)
 EP0325130 (B1)

more >>

Cited documents:

 US4681893
 EP0307342
 EP0319847
 EP0306929

Report a data error here

Abstract of EP0325130

Novel substituted pyridines can be prepared by reduction of pyridines which are substituted by a ketone radical, and subsequent hydrolysis, cyclisation or hydrogenation. The novel compounds can be used as active substances in medicaments.

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 89100250.3

22 Anmeldetag: 09.01.89

51 Int. Cl. 4: C07D 213/65, A61K 31/44,
C07D 213/80, C07D 213/82,
C07D 213/85, C07D 213/89,
C07D 401/06, C07D 401/12,
C07D 405/04, C07D 405/06,
C07D 405/12

Die Anmeldung wird, wie ursprünglich
eingereicht, unvollständig veröffentlicht (Art. 93
(2) EPÜ). Die Stelle der Beschreibung oder der
Patentansprüche, die offensichtlich eine
Auslassung enthält, ist als Lücke an der
entsprechenden Stelle ersichtlich.

30 Priorität: 20.01.88 DE.3801406
11.07.88 IT 2131788

33 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.07.89 Patentblatt 89/30

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

71 Anmelder: BAYER AG

D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

72 Erfinder: Angerbauer, Rolf, Dr.

Sternalerweg 29

D-5600 Wuppertal 1(DE)

Erfinder: Fey, Peter, Dr.

Ursulastrasse 14

D-5600 Wuppertal 1(DE)

Erfinder: Hübsch, Walter, Dr.

Am Eckbusch 43/50

D-5600 Wuppertal 1(DE)

Erfinder: Philipps, Thomas, Dr.

Silesiusstrasse 74

D-5000 Köln 80(DE)

Erfinder: Bischoff, Hilmar, Dr.

Wilkhausstrasse 107

D-5600 Wuppertal 2(DE)

Erfinder: Petzinna, Dieter, Dr. Dr.

Peter-Berten-Strasse 10

D-4000 Duesseldorf 21(DE)

Erfinder: Schmidt, Delf, Dr.

Am Eckbusch 55 b

D-5600 Wuppertal 1(DE)

Erfinder: Thomas, Günter, Dr.

Via Campogallo 21/14

I-20020 Arese (MI)(IT)

EP 0 325 130 A2

51 Substituierte Pyridine.

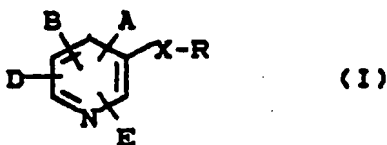
57 Neue substituierte Pyridine können durch Reduktion von Pyridinen, die durch einen Ketonrest substituiert sind, und nachfolgender Verseifung, Cyclisierung oder Hydrierung hergestellt werden. Die neuen Verbindungen können als Wirkstoffe in Arzneimittel verwendet werden.

Substituierte Pyridine

Die Erfindung betrifft substituierte Pyridine, Zwischenverbindungen zu ihrer Herstellung, ihre Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Es ist bekannt, daß aus Pilzkulturen isolierte Lactonderivate Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) sind [Mevinolin, EP-A 22 478; US 4 231 938]. Darüberhinaus sind auch bestimmte Indolderivate bzw. Pyrazolderivate Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase [EP-A 1 114 027; US-Patent 4 613 610].

Es wurden nun substituierte Pyridine der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,

worin

R^1 , R^2 - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder

- für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl steht,

B - für Cycloalkyl steht, oder

- für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

R^1 , R^2 - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste der letztgenannten Substituenten bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein können,

D, E gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff stehen, oder

- für CN oder NO_2 stehen, oder

- für Cycloalkyl stehen, oder

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Halogen, Hydroxy, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

R^1 , R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

oder

- für Heteroaryl stehen, die bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio,

- Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein können,
 worin
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- 5 oder
 - für Aryl stehen, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkyl-carbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
 worin
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- 10 oder
 - für eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$, $-COR^5$ oder $-CR^{11}R^{12}-Y$ stehen,
- 15 worin
 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und
 - Wasserstoff oder
 - Alkyl, Aryl, Alkyl, oder
 - eine Gruppe der Formel $-COR^6$ oder $-SO_2R^7$ bedeuten, oder
- 20 R^3 und R^4 gemeinsam eine Alkylidenkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxy-carbonyl unterbrochen sein kann,
 R^5 - für Wasserstoff steht, oder
 - für eine Gruppe $-NHR^8$ steht, oder
 - für Alkoxy steht, oder
- 25 - für Alkyl, Aryl, Aryloxy, Alkyl, Alkoxy oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
 R^7 - für Cycloalkyl steht, oder
 - für Alkyl steht, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert
- 30 sein kann, oder
 - für Aryl, Alkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder
 und
- 35 R^8 - für Wasserstoff steht, oder
 - für Cycloalkyl steht, oder
 - für gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl steht, oder
 - für Aryl, Alkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden
- 40 durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
 R^5 - Wasserstoff, Cycloalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Trimethylsilylalkoxy, Aryloxy, Alkoxy bedeutet, oder
 - für eine Gruppe der Formel $-NR^9R^{10}$ steht,
 worin
- 45 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Alkyl bedeuten,
 oder
 - ein über ein Stickstoffatom gebundenen, gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest der Reihe Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin oder Piperazin bedeutet,
 und
- 50 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sein können und
 - für Wasserstoff, oder
 - für Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
 - für Cycloalkyl stehen, oder
- 55 R^{11} und R^{12} gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,
 und
 Y - eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-S-R^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2-R^{16}$, $-OR^{17}$ oder $-N_3$ bedeutet,

- worin
 R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können,
 5 oder
 - für eine Gruppe der Formel $-COR^{15}$, $-SO_2R^{16}$ stehen, oder R^{13} und R^{14} gemeinsam eine Alkylkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Aralkyl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxycarbonyl unterbrochen sein kann,
 R^{15} - Wasserstoff bedeutet, oder
 10 - eine Gruppe $-NR^{18}R^{19}$ bedeutet, oder
 - Alkyl oder Alkoxy bedeutet, oder
 - Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
 15 R^{16} - Cycloalkyl bedeutet, oder
 - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl bedeutet, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet,
 20 wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder
 - Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder
 25 - eine Gruppe $-NR^9R^{10}$ bedeutet, wobei
 R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,
 R^{17} - für Wasserstoff steht, oder
 - für Cycloalkyl steht, oder
 30 - für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
 worin
 R^1 , R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
 35 oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arythio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann, oder
 40 - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arythio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,
 worin
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
 45 oder
 - für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arythio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
 50 worin
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, oder
 - für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,
 - für Tetrahydropyranyl, oder
 55 - für Trialkylsilyl steht, oder eine Gruppe COR^{16} bedeutet, wobei
 R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,
 und

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und

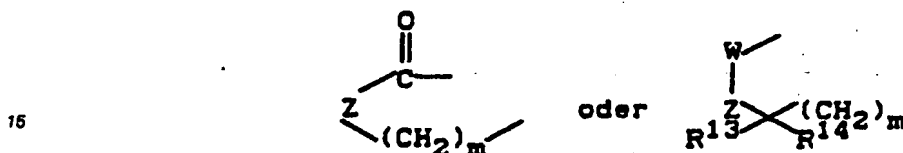
- Wasserstoff bedeuten, oder

- Cycloalkyl bedeuten, oder

- gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl bedeuten, oder

- Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeuten, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder,

D und E gemeinsam für den Rest der Formel



stehen, und einen Ring bilden, wobei

W - für eine Gruppe der Formel $>C=O$ oder $-CHOH$ steht,

m - für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,

Z - für O, S, CH₂ oder für N-R²⁰ steht,

R¹³ und R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

und

R²⁰ - für Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Carbamoyl oder Alkoxycarbonyl steht,

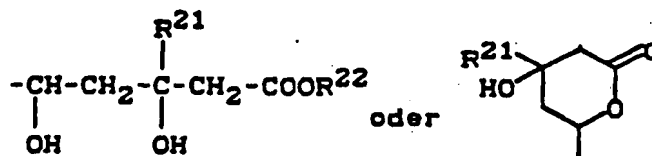
und wobei in diesem Fall D und E benachbart sind,

X - für eine Gruppe der Formel $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ steht,

und

R - für eine Gruppe der Formel

30



35

worin

R²¹ - Wasserstoff oder Alkyl bedeutet

und

R²² - Wasserstoff,

- Alkyl, Aryl oder Aralkyl, oder

- ein Kation bedeutet,

und deren Oxidationsprodukte gefunden.

45 Unter den Oxidationsprodukten der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) versteht man die entsprechenden Verbindungen des Pyridin-N-oxids.

Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen substituierten Pyridine eine überlegene inhibitorische Wirkung auf die HMG-CoA Reduktase (3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A Reduktase).

50 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopropyl-, Cyclopentyl- und der Cyclohexylring. Beispielsweise seien Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

55 Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiels-

weise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

Alkylthio steht im allgemeinen für einen über ein Schwefelatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkylthio mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, Pentylthio, Isopentylthio, Hexylthio, Isohexylthio, Heptylthio, Isoheptylthio, Octylthio oder Isooctylthio genannt.

Alkylsulfonyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, der über eine SO_2 -Gruppe gebunden ist. Bevorzugt ist Niederalkylsulfonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, Pentylsulfonyl, Isopentylsulfonyl, Hexylsulfonyl, Isohexylsulfonyl.

Sulfamoyl (Aminosulfonyl) steht für die Gruppe $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl, Naphthyl und Biphenyl.

Aryloxy steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugte Aryloxyreste sind Phenoxy oder Naphthoxy.

Arylthio steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, der über ein Schwefelatom gebunden ist. Bevorzugte Arylthioester sind Phenylthio oder Naphthylthio.

Arylsulfonyl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, der über eine SO_2 -Gruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Phenylsulfonyl, Naphthylsulfonyl und Biphenylsulfonyl.

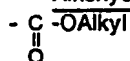
Aralkyl steht im allgemeinen für einen über eine Alkylkette gebundenen Arylrest mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt werden Aralkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 12 Kohlenstoffatome im aromatischen Teil. Beispielsweise seien folgende Aralkylreste genannt: Benzyl, Naphthylmethyl, Phenethyl und Phenylpropyl.

Aralkoxy steht im allgemeinen für einen Aralkylrest mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylkette über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugt werden Aralkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil. Beispielsweise seien folgende Aralkoxyreste genannt: Benzylloxy, Naphthylmethoxy, Phenethoxy und Phenylpropoxy.

Aralkylthio steht im allgemeinen für einen Aralkylrest mit 7 bis etwa 14 Kohlenstoffatomen wobei die Alkylkette über ein Schwefelatom gebunden ist. Bevorzugt werden Aralkylthioester mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil. Beispielsweise seien folgende Aralkylthioester genannt: Benzylthio, Naphthylmethylthio, Phenethylthio und Phenylpropylthio.

Aralkylsulfonyl steht im allgemeinen für einen Aralkylrest mit 7 bis etwa 14 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylreste über eine SO_2 -Kette gebunden ist. Bevorzugt werden Aralkylsulfonylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil. Beispielsweise seien folgende Aralkylsulfonylreste genannt: Benzylsulfonyl, Naphthylmethylsulfonyl, Phenethylsulfonyl und Phenylpropylsulfonyl.

Alkoxy-carbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden. Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxy-carbonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Insbesondere bevorzugt wird ein Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy-carbonylreste genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl oder Isobutoxy-carbonyl.

Acyl steht im allgemeinen für Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind Phenyl und Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Fluor, Chlor oder Brom. Besonders bevorzugt steht Halogen für Fluor oder Chlor.

Heteroaryl steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann und an den weitere aromatische Ringe ankondensiert sein können. Bevorzugt sind 5- und 6-gliedrige aromatische Ringe, die einen Sauerstoff, ein Schwefel und/oder bis zu 2 Stickstoffatome enthalten und die gegebenenfalls benzokondensiert sind. Als besonders bevorzugte Heteroarylreste seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrölyl, Pyrazölyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl,

Pyridaziny, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Phthalaziny, Cinnolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Benzoxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyrazolyl, Indolyl, und Isoindolyl.

Steht R^{22} für einen Esterrest so ist hiermit bevorzugt ein physiologisch verträglicher Esterrest gemeint, der in vivo leicht zu einer freien Carboxylgruppe und einem entsprechenden physiologisch verträglichen Alkohol hydrolysiert wird. Hierzu gehören beispielsweise Alkylester (C_1 bis C_4) und Aralkylester (C_7 bis C_{10}), bevorzugt Niederalkylester sowie Benzylester. Darüber hinaus seien die folgenden Esterreste genannt: Methylester, Ethylester, Propylester, Benzylester.

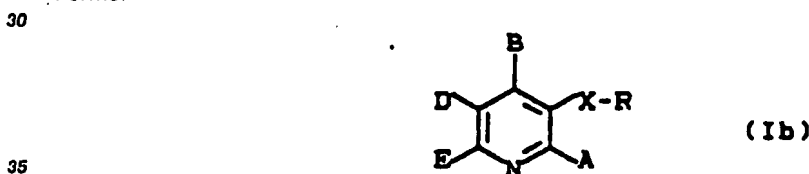
Steht R^{22} für ein Kation so, ist bevorzugt ein physiologisch verträgliches Metall- oder Ammoniumkation gemeint. Bevorzugt sind hierbei Alkali- bzw. Erdalkalikationen wie beispielsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumkationen, sowie Aluminium- oder Ammoniumkationen, sowie nicht-toxische substituierte Ammoniumkationen aus Aminen wie Diniederalkylamine, Triniederalkylamine, Prokain, Dibenzylamin, N,N' -Dibenzylethylendiamin, N -Benzyl- β -phenylethylamin, N -Methylmorpholin oder N -Ethylmorpholin, 1-Ephenamin, Dihydroabiethylamin, N,N' -Bis-dihydroabiethylethylendiamin, N -Niederalkylpiperidin und andere Amine, die zur Bildung von Salzen verwendet werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung entsprechen die substituierten Pyridine (Ia) der allgemeinen Formel



25 in welcher
A, B, D, E, X und R die oben angegebene Bedeutung haben.

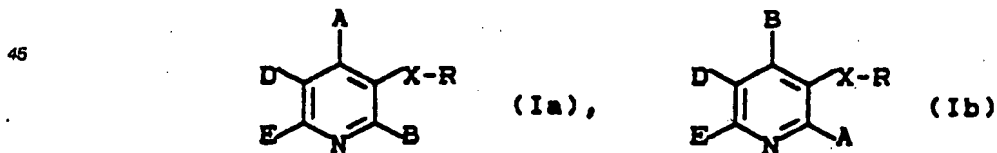
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung entsprechen die substituierten Pyridine (Ib) der allgemeinen Formel



in welcher
A, B, D, E, X und R die oben angegebene Bedeutung haben.

40 Im Rahmen der allgemeinen Formel (I) sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib) bevorzugt.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib)



50 in welchen
A - für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridaziny, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalaziny, Chinoxaliny, Chinazoliny, Cinnoliny, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Niederalkoxycarbonyl, oder

- für Phenyl oder Naphthyl steht, das bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Niederalkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Niederalkoxy substituiert sein kann, Niederalkoxy,

Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Phenyl, Phenylloxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Benzoyl, Phenylsulfonyl oder Niederalkylsulfonyl bedeuten,

- für geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl steht,

B - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht oder

- für Niederalkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Trifluomethyl, Trifluomethoxy, Trifluomethylsulfonyl, Niederalkoxycarbonyl,

10 Benzoyl, Niederalkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy,

15 Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluomethyl, oder Trifluomethoxy substituiert sein können,

D,E - gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff stehen, oder

- für CN oder NO₂ stehen, oder

20 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder

- für geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Trifluomethyl, Trifluomethoxy, Trifluomethylsulfonyl, Niederalkoxycarbonyl, Benzoyl, Niederalkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

25 worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und

30 Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluomethyl, oder Trifluomethoxy substituiert sein können,

- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalanyl, Chinazolinyl, Cinnolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl stehen, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden

35 substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluomethyl, Trifluomethoxy oder Niederalkoxycarbonyl, oder

- für Phenyl oder Naphthyl stehen, die bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch Niederalkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Niederalkoxy substituiert sein kann, Niederalkoxy,

40 Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Phenyl, Phenylloxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluomethyl, Trifluomethoxy, Trifluomethylthio, Niederalkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

wobei

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

45 oder

- für eine Gruppe der Formel -NR³R⁴, -COR⁵ oder -CR¹¹R¹²-Y stehen,

worin

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff oder

50 - Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl, oder

- eine Gruppe der Formel -COR⁵ oder -SO₂R⁷ bedeuten,

wobei

R⁵ - für Wasserstoff steht, oder

- für eine Gruppe -NHR⁸ steht, oder

55 - für Niederalkoxy steht, oder

- für gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluomethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl steht,

- R⁷ - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
 - für gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Niederalcoxycarbonyl substituiertes Niederalkyl steht, oder
 - für gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl steht,
 5 und
 R⁸ - für Wasserstoff steht, oder
 - für gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Niederalkyl steht, oder
 10 - für gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Tri fluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl steht,
 R⁵ - Wasserstoff, Cyclohexyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Trimethylsilylniederalkoxy, Benzyloxy bedeutet, oder
 - für eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ steht,
 15 worin
 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und
 - Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl bedeuten, oder
 - einen heterocyclischen Ring der Reihe Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Alkylpiperazin, N-Arylpiperazin, N-Benzylpiperazin, N-Carbamoylpiperazin oder N-Alkoxycarbonylpiperazin bedeutet,
 20 und
 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sein können und
 - für Wasserstoff, oder
 - für Niedrigalkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Niederalkoxy oder Niederalcoxycarbonyl substituiert sein kann,
 25 oder
 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
 R¹¹ und R¹² gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,
 Y - eine Gruppe der Formel -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁶, SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet,
 30 wobei
 R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
 - für eine Gruppe der Formel -COR¹⁵, -SO₂R¹⁶ stehen,
 35 oder R¹³ und R¹⁴ gemeinsam eine Alkylkette bilden, die durch O, N, S, N-Niederalkyl, N-Benzyl, N-Phenyl, N-Carbamoyl oder N-Niederalcoxycarbonyl unterbrochen sein kann,
 R¹⁵ - eine Gruppe -NR¹⁸R¹⁹ bedeutet, oder
 - Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet,
 oder
 40 - gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,
 R¹⁶ - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder
 - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Niederalcoxycarbonyl substituiertes
 45 geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl bedeutet, oder
 - gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder
 50 - Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder
 - eine Gruppe -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
 wobei
 R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,
 R¹⁷ - für Wasserstoff, oder
 55 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
 - für Niederalkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, Niederalcoxycarbonyl, Benzoyl, Niederalkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl, oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalanyl, Chinazolanyl, Cinnolanyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Niederalkoxycarbonyl, oder

- für Benzyl, Phenyl oder Naphthyl steht, die bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Phenyl, Phenylloxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Niederalkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

wobei

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl oder
- für Tetrahydropyranyl, oder
- für Dimethyl-tert.butylsilyl, Tripropylsilyl oder Tributylsilyl steht, oder
- eine Gruppe der Formel COR^{16} bedeutet,

25 wobei

R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

und

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

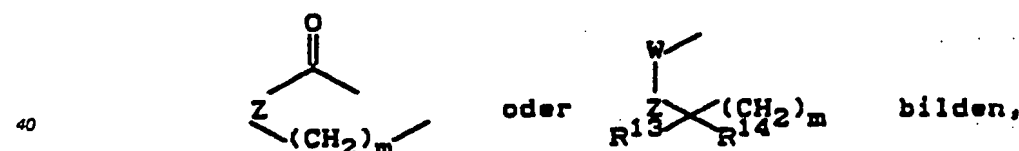
- Wasserstoff bedeuten, oder

30 - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Niederalkyl bedeuten, oder

- gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeuten,

oder

35 D, E gemeinsam einen Ring der Formel



worin

45 W - für eine Gruppe der Formel $C=O$ oder für $CH-OH$ steht,

m - für eine Zahl 1 oder 2 steht,

Z - für O, CH_2 oder NHR^{20} steht,

R^{13} und R^{14} die oben angegebene Bedeutung haben,

und

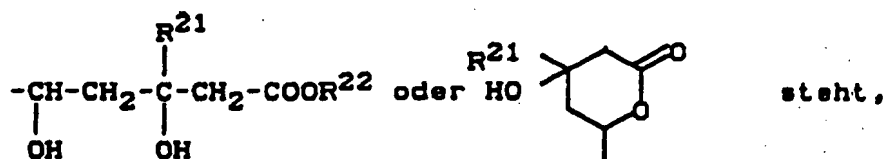
50 R^{20} - für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, Carbamoyl oder Niederalkoxycarbonyl steht,

und wobei in diesem Fall D und E benachbart sind,

X - für eine Gruppe der Formel $-CH=CH-$ steht,

R - für eine Gruppe der Formel

55



5 worin

R^{21} - Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet,

10 und

R^{22} - Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, oder

- ein Kation bedeutet,

und deren Oxidationsprodukte.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib),

15 in welchen

A - für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann, oder

- für Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl, Butyl, Isobutyl, Methoxymethyl, 20 Ethoxymethyl, Propoxymethyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzylloxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluor-methoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobu-toxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl,

25 - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert. Butyl steht,

B - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy, Methylt-hio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, 30 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsul-fonyl, Benzylloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl,

D,E - gleich oder verschieden sind und

- für CN, NO_2 stehen, oder

35 - für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder

- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylt-hio, Isobutylthio, tert.-Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, 40 Isobutylsulfonyl, tert.-Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Pro-poxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Ace-tyl, Ethylcarbonyl, oder durch eine Gruppe $-\text{NR}^1\text{R}^2$,

wobei

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl,

45 Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten,

oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzylloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, 50 Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Tetrazolyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl oder Benzthiazolyl stehen, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, 55 tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluor-methyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butox-ycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl substituiert sein können, oder

- für Phenyl stehen, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl,

- Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Methylhydroxy, Ethylhydroxy, Propylhydroxy, Isohexyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Phenyl,
- 5 Phenoxymethyl, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl oder durch eine Gruppe -NR¹R² substituiert sein kann,
- wobei
- 10 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
- oder
- für eine Gruppe der Formel -NR³R⁴, -COR⁵ oder -CR¹¹R¹²-Y stehen,
- worin
- R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und
- 15 - Wasserstoff oder
- Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Phenyl, Benzyl, oder
- eine Gruppe der Formel -COR⁵ oder -SO₂R⁷ bedeuten,
- worin
- R⁶ für Wasserstoff steht, oder
- 20 - für eine Gruppe -NHR⁸ steht, oder
- für Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Isopropoxy steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl steht, oder
- für gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzylthio, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht,
- 25 R⁷ - für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl substituiertes Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl steht, oder
- für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Isopropoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht,
- 30 und
- R⁸ - für Wasserstoff steht, oder
- für gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht, oder
- für Phenyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,
- 35 R⁹ - Wasserstoff, Cyclohexyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isopropoxy, Isobutoxy oder Trimethylsilylethoxy bedeutet, oder
- für NR⁹R¹⁰ steht,
- worin
- R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl
- 40 oder Phenyl bedeutet,
- oder
- einen heterocyclischen Ring der Reihe Piperidin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-Benzylpiperazin oder Morpholin bedeutet,
- und
- 45 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen,
- 50 oder R¹¹ und R¹² gemeinsam für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen,
- und
- Y - eine Gruppe der Formel -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -SR¹⁶, -SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet,
- wobei
- R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind, und
- 55 - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder
- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder
- für eine Gruppe -COR¹⁵ oder -SO₂R¹⁶ stehen, oder
- R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe Piperidin, Piperazin, Morpholin,

- Morpholin-N-oxid, N-Niederalkylpiperazin, Benzylpiperazin oder Phenylpiperazin bilden,
 R^{15} - Wasserstoff bedeutet, oder
 - eine Gruppe $-NR^{18}R^{19}$ bedeutet, oder
 - Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, oder
 5 - gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet,
 R^{16} - gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder Isopentyl bedeutet, oder
 10 - gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Benzyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet, oder
 - Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet,
 - eine Gruppe $-NR^9R^{10}$ bedeutet,
 15 wobei
 R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,
 R^{17} - für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
 - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht,
 das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy,
 20 Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, oder durch eine Gruppe $-NR^1R^2$,
 25 wobei
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten,
 oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy,
 30 Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann, oder
 - für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl,
 35 Thiazolyl, Isothiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl oder Benzothiazolyl steht, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert. Butoxycarbonyl substituiert sein können,
 40 oder
 - für Benzyl oder Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl,
 45 tert. Butylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl oder durch eine Gruppe $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,
 wobei
 50 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
 oder
 - für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl oder
 - für Tetrahydropyranyl steht, oder
 - für Dimethyl-tert. butylsilyl oder Trimethylsilyl steht, oder
 55 - eine Gruppe $-COR^{16}$ bedeutet,
 wobei
 R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,
 und

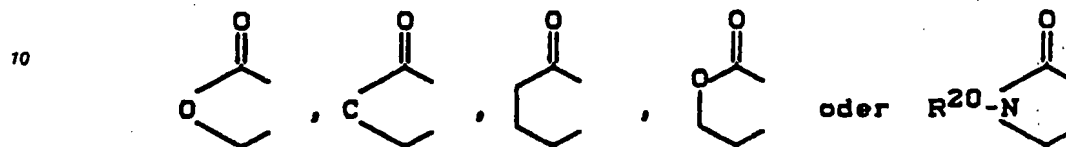
R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff bedeuten, oder

- gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeuten, oder

5 - Phenyl bedeuten, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann, oder

D und E gemeinsam einen Ring der Formel

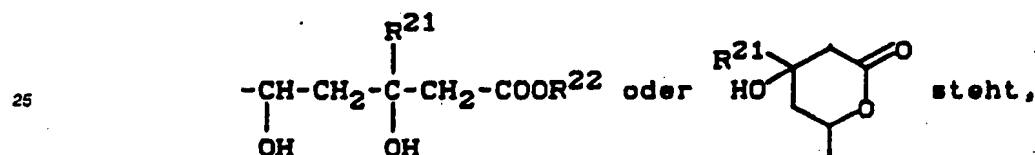


15 bilden,
worin

R²⁰ - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Carbamoyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,

20 X - für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht,

R - für eine Gruppe der Formel



30 worin

R²¹ - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl bedeutet,

und

R²² - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl oder Benzyl bedeutet, oder ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, oder Magnesium- oder Ammoniumion bedeutet.

35 und deren Oxidationsprodukte.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib) in welchen

A - für Thienyl oder Furyl steht,

40 - für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzoyloxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl substituiert sein kann,

- für Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl steht,

B - für Cyclopropyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methoxy, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

45 D, E gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, CN, NO₂, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder

- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Fluor, Chlor, Iod, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl

50 oder durch eine Gruppe der Formel NR¹R²,

wobei

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl oder Benzyl stehen,

55 oder durch gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl oder Benzoyloxy, oder

- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Phenyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiertes Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl,

- Tetrazolyl, Benzthiazolyl oder Benzimidazolyl stehen, oder
- für Phenyl stehen, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.Butoxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl, Benzoyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,
- 5 wobei
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben.
- oder
- für eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$, $-COR^5$ oder $-CR^{11}R^{12}-Y$ stehen
- 10 worin
 R^3 - Wasserstoff bedeutet,
 R^4 - Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl, oder
 - eine Gruppe der Formel $-COR^6$ oder $-SO_2R^7$ bedeutet,
- 15 worin
 R^6 - für Wasserstoff steht, oder
 - für eine Gruppe $-NHR^8$ steht, oder
 - für Methoxy oder Ethoxy steht, oder
 - für Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl steht,
 R^7 - für Trifluormethyl, Phenyl, TolyI steht,
- 20 R^8 - für Wasserstoff steht, oder
 - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl, oder
 - für Phenyl steht,
 R^5 - Wasserstoff, Cyclohexyl, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Methoxy, Ethoxy oder Trimethylsilylethoxy bedeutet, oder
- 25 - für die Gruppe NR^9R^{10} steht
 worin
 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und
 - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Phenyl bedeuten, oder
 R^9 und R^{10} gemeinsam einen Morphinring bilden,
- 30 und
 R^{11} und R^{12} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,
 und
 Y - eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-S-R^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2R^{16}$ oder $-OR^{17}$ bedeutet,
- wobei
- 35 R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind, und
 - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, oder
 - für eine Gruppe $-COR^{15}$ oder $-SO_2R^{16}$ stehen
 oder R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe Morphin oder Morphin-N-oxid bilden,
- 40 und
 R^{15} - Wasserstoff oder Methyl bedeutet, oder
 - eine Gruppe $-NR^{18}R^{19}$ bedeutet, oder
 - Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R^{16} - Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Isopentyl oder Benzyl bedeutet, oder
- 45 - gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Methyl oder Chlor substituiertes Phenyl, oder Naphthyl bedeutet,
 - Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl, oder
 - eine Gruppe $-NR^9R^{10}$ bedeutet,
- wobei
 R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,
- 50 R^{17} - für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
 - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht,
 das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel NR^1R^2 ,
- 55 wobei
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl oder Benzyl stehen,
 oder durch gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy

substituiertes Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl oder Benzyloxy, oder

- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Phenyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiertes Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl oder Benzimidazolyl steht, oder

- für Benzyl oder Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.Butoxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert

sein kann,

wobei

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl oder

- für Tetrahydropyranlyl, oder

- für Dimethyl-tert.butylsilyl oder Trimethylsilyl steht, oder

- eine Gruppe $-COR^{16}$ bedeutet,

wobei

R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

und

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

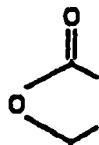
- Wasserstoff bedeuten, oder

- Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl bedeuten, oder

- Phenyl bedeuten,

oder

D und E gemeinsam einen Ring der Formel



bilden,

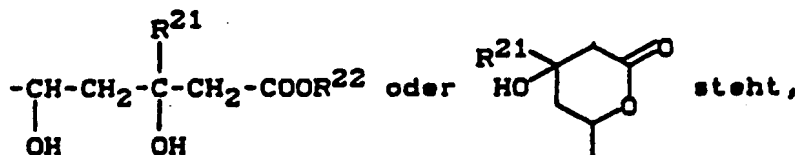
X - für eine Gruppe der Formel



(E-konfiguriert) steht,

und

R - für eine Gruppe der Formel



worin

R^{21} - Wasserstoff bedeutet

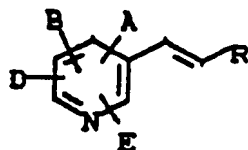
und

R^{22} - Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet, oder ein Natrium- oder Kaliumion bedeutet und deren Oxidationsprodukte.

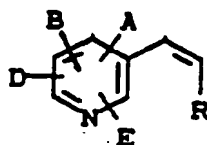
Die erfindungsgemäßen substituierten Pyridine der allgemeinen Formel (I) haben mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome und können daher in verschiedenen stereochemischen Formen existieren. Sowohl die einzelnen Isomeren als auch deren Mischungen sind Gegenstand der Erfindung.

Je nach der Bedeutung der Gruppe X bzw. des Restes R ergeben sich unterschiedliche Stereoisomere, die im folgenden näher erläutert werden sollten:

a) Steht die Gruppe -X- für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-$, so können die erfindungsgemäßen Verbindungen in zwei stereoisomeren Formen existieren, die an der Doppelbindung E-konfiguriert (II) oder Z-konfiguriert (III) sein können:



(II) E-Form

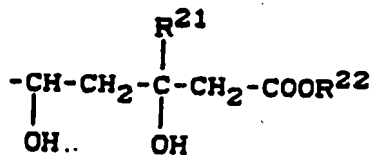


(III) Z-Form

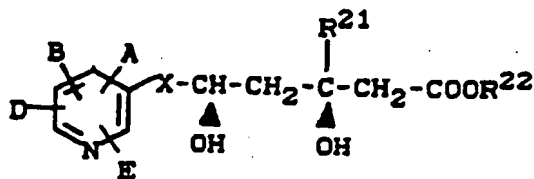
(A, B, D, E und R haben die oben angegebenen Bedeutung).

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die E-konfiguriert sind (II).

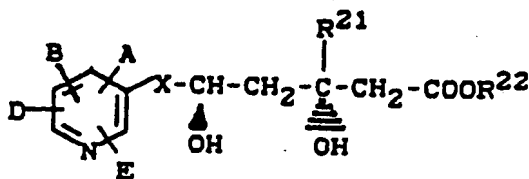
b) Steht der Rest -R- für eine Gruppe der Formel



so besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich die beiden Kohlenstoffatome an denen die Hydroxygruppen gebunden sind. Je nach der relativen Stellung dieser Hydroxygruppen zueinander, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der erythro-Konfiguration (IV) oder in der threo-Konfiguration (V) vorliegen.



Erythro-Form (IV)

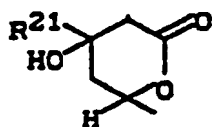


Threo-Form (V)

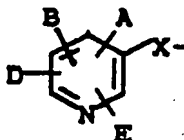
Sowohl von den Verbindungen in Erythro- als auch in Threo-Konfiguration existieren wiederum jeweils zwei Enantiomere, nämlich 3R,5S-Isomeres bzw. 3S,5R-Isomeres (Erythro-Form) sowie 3R,5R-Isomeres und 3S,5S-Isomeres (Threo-Form).

Bevorzugt sind hierbei die Erythro-konfigurierten Isomeren, besonders bevorzugt das 3R,5S-Isomere sowie das 3R,5S,3S,5R-Racemat.

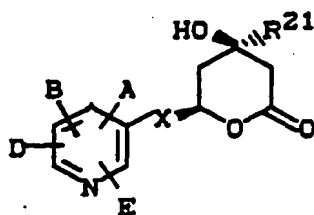
c) Steht der Rest -R- für eine Gruppe der Formel



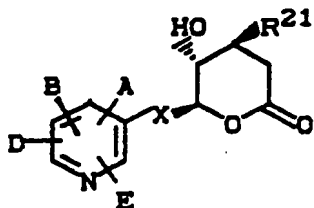
so besitzen die substituierten Pyridine mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich das Kohlenstoffatom an dem die Hydroxygruppe gebunden ist, und das Kohlenstoffatom an welchem der Rest der Formel



gebunden ist. Je nach der Stellung der Hydroxygruppe zur freien Valenz am Lactonring können die substituierten Pyridine als cis-Lactone (VI) oder als trans-Lactone (VII) vorliegen.



cis-Lacton (VI)

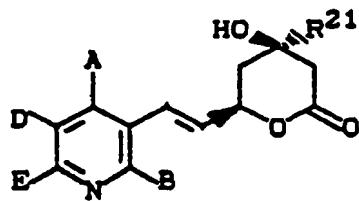


trans-Lacton (VII)

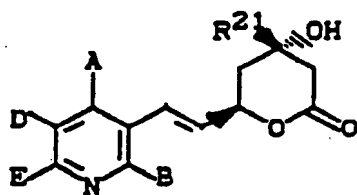
Sowohl vom cis-Lacton aus als auch vom trans-Lacton existieren wiederum jeweils zwei Isomeren nämlich das 4R,6R-Isomere bzw. das 4S,6S-Isomere (cis-Lacton), sowie das 4R,6S-Isomere bzw. 4S,6R-Isomere (trans-Lacton). Bevorzugte Isomeren sind die trans-Lactone. Besonders bevorzugt ist hierbei das 4R,6S-Isomere (trans) sowie das 4R,6S-4S,6R-Racemat.

Beispielsweise seien die folgenden isomeren Formen der substituierten Pyridine genannt:

6

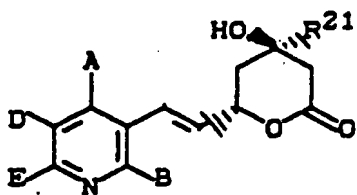


10



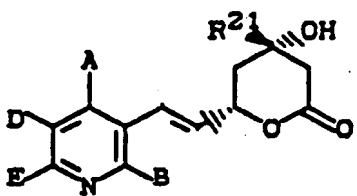
15

20



25

30



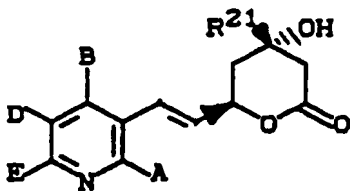
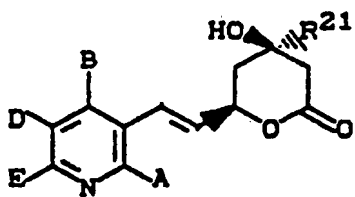
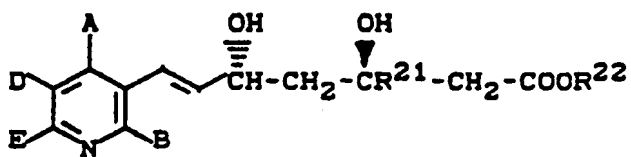
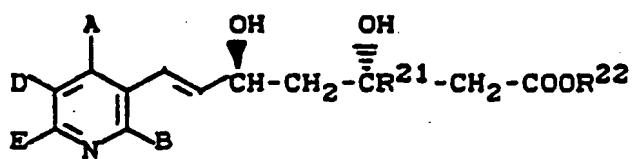
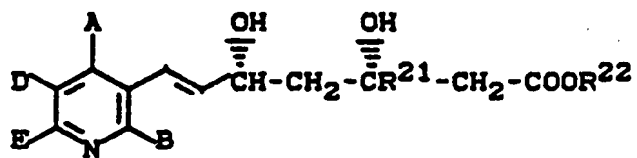
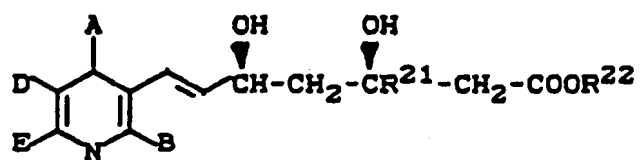
35

40

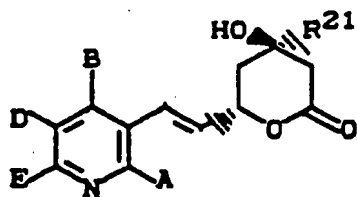
45

50

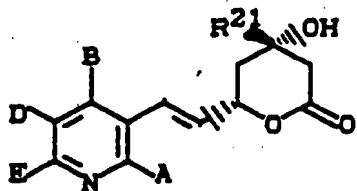
55



5

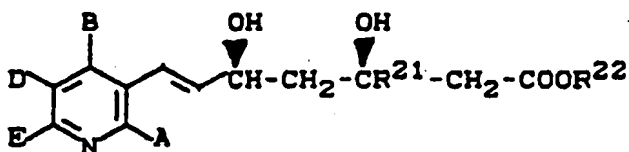


10

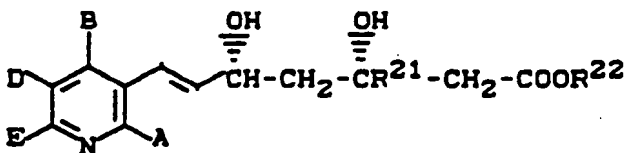


15

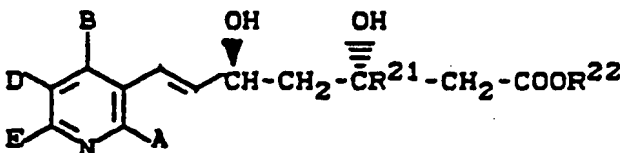
20



25

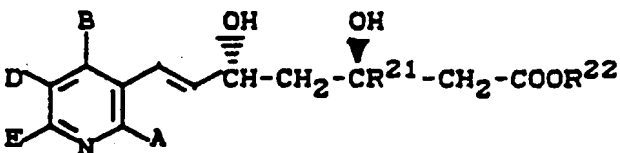


30



35

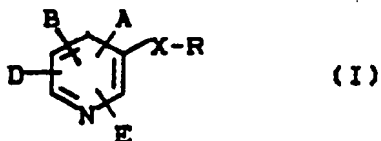
40



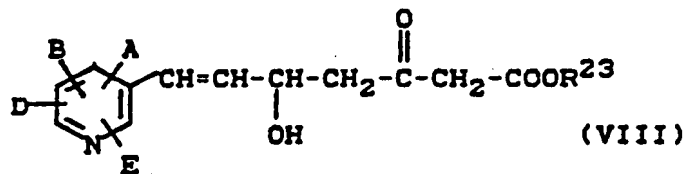
45

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der substituierten Pyridine der allgemeinen Formel (I)

50



in welcher
A, B, D, E, X und R die oben angegebene Bedeutung haben,
gefunden,
das dadurch gekennzeichnet ist, daß man
Ketone der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

10 A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,
und

R²³ - für Alkyl steht,
reduziert,

im Fall der Herstellung der Säuren die Ester verseift,

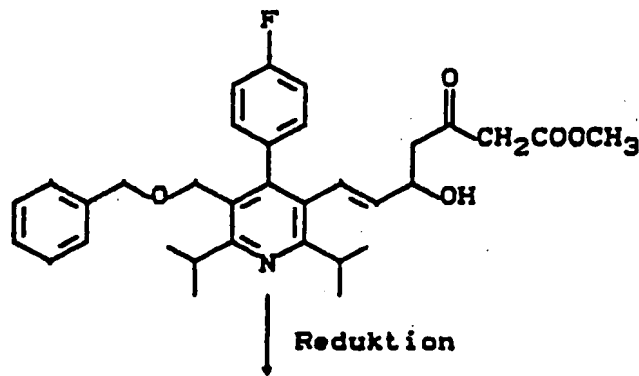
15 im Fall der Herstellung der Lactone die Carbonsäuren cyclisiert,

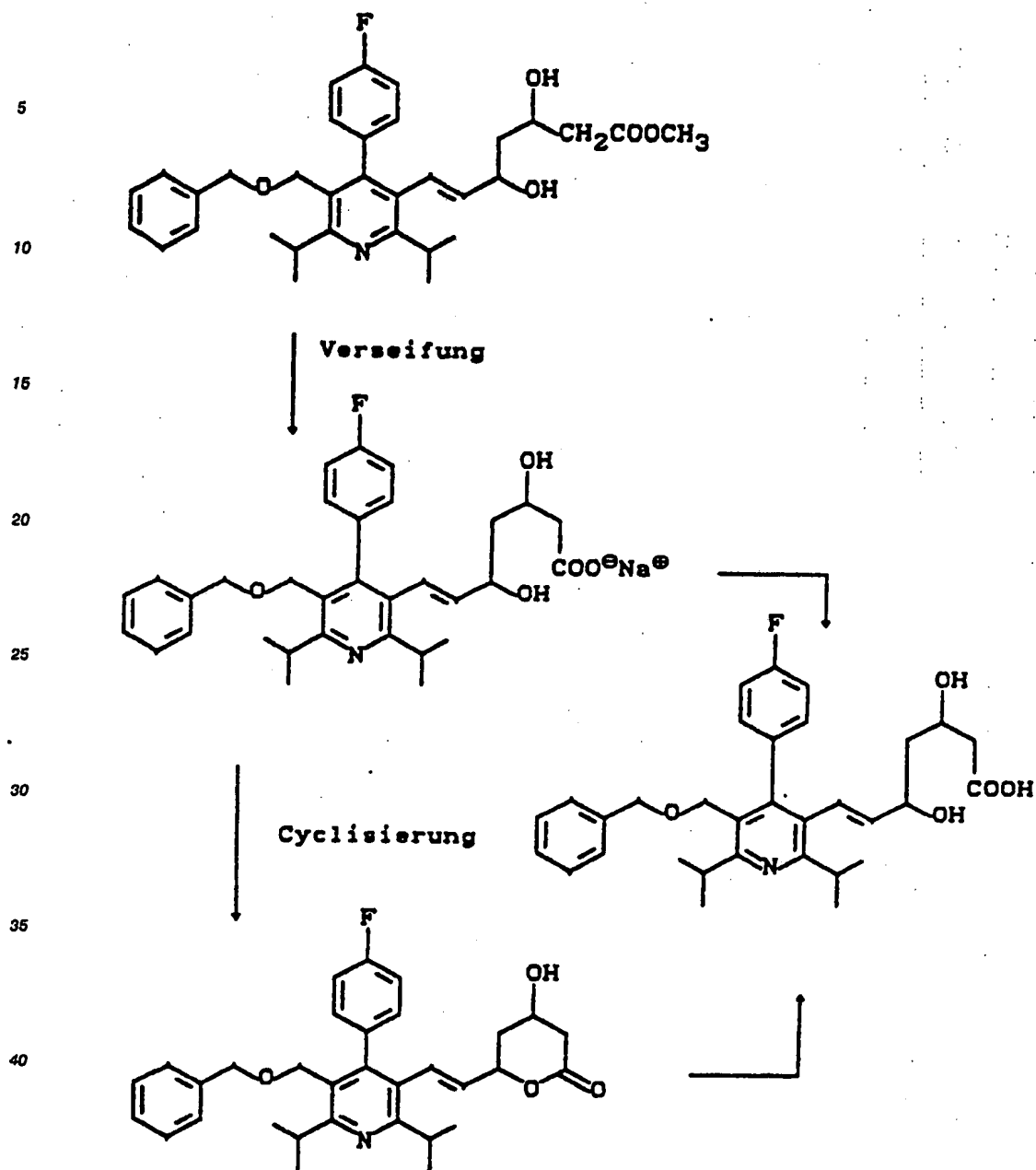
im Fall der Herstellung der Salze entweder die Ester oder die Lactone verseift,

im Fall der Herstellung der Ethylenverbindungen (X = -CH₂-CH₂-) die Ethenverbindungen (X = -CH=CH-)
nach üblichen Methoden hydriert,

und gegebenenfalls Isomeren trennt.

20 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgendes Formelschema erläutert werden:





Die Reduktion kann mit den üblichen Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-borate, Natrium-trialkyl-hydrido-boraten, Natrium-cyano-trihydrido-borat oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natriumborhydrid, in Anwesenheit von Triethylboran durchgeführt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, oder Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Benzol,

Toluol oder Xylol. Ebenso ist es möglich Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

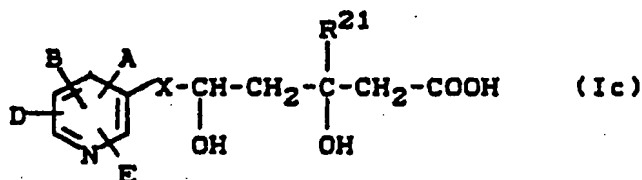
Besonders bevorzugt wird die Reaktion der Ketongruppe zur Hydroxygruppe unter Bedingungen durchgeführt, bei denen die übrigen funktionellen Gruppen wie beispielsweise

5

Darüberhinaus ist es auch möglich, die Reduktion der Carbonylgruppe und die Reduktion der Doppelbindung in zwei getrennten Schritten durchzuführen.

Die Carbonsäuren im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Ic)

15

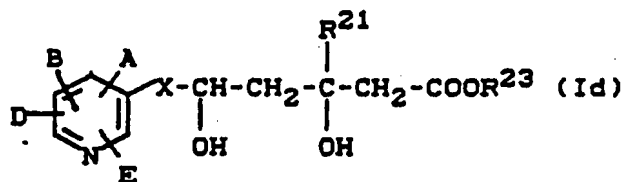


in welcher

A, B, D, E und R^{20} die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Carbonsäureester im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Id)

25



30

in welcher

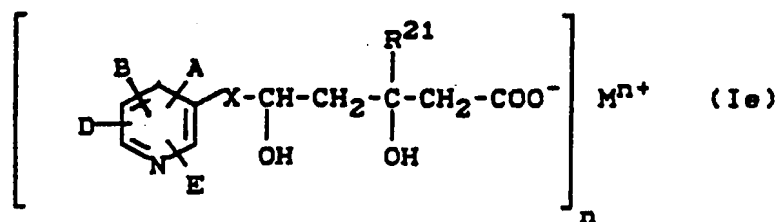
A, B, D, E, und R^{21} die oben angegebene Bedeutung haben,

und

R^{23} - für Alkyl steht.

Die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Ie)

40



45

in welcher

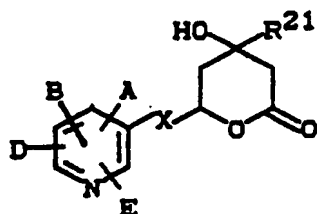
A, B, D, E und R^{21} die oben angegebene Bedeutung haben,

und

M^{n+} für ein Kation steht, wobei n die Wertigkeit angibt.

Die Lactone im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (If)

55



(If)

10 in welcher

A, B, D, E, und R^{21} die oben angegebene Bedeutung haben.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ic) werden im allgemeinen die Carbonsäureester der allgemeinen Formel (Id) oder die Lactone der allgemeinen Formel (If) nach üblichen Methoden verseift. Die Verseifung erfolgt im allgemeinen indem man die Ester oder die Lactone in
 15 inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt, wobei im allgemeinen zunächst die Salze der allgemeinen Formel (Ie) entstehen, die anschließend in einem zweiten Schritt durch Behandeln mit Säure in die freien Säuren der allgemeinen Formel (Ic) überführt werden können.

Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder
 20 Alkalialkoholate wie Natriumethanolat, Natriummethanolat, Kaliumethanolat, Kaliummethanolat oder Kaliumtert.butanolat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders
 25 bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+80^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

30 Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol bezogen auf 1 mol des Esters bzw. des Lactons eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

35 Bei der Durchführung der Reaktion entstehen im ersten Schritt die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen (Ie) als Zwischenprodukte, die isoliert werden können. Die erfindungsgemäßen Säuren (Ic) erhält man durch Behandeln der Salze (Ie) mit üblichen anorganischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Mineralsäuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Es hat sich bei der Herstellung der Carbonsäuren (Ic) hierbei als vorteilhaft erwiesen, die
 40 basische Reaktionsmischung der Verseifung in einem zweiten Schritt ohne Isolierung der Salze anzusäuern. Die Säuren können dann in üblicher Weise isoliert werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Lactone der Formel (If) werden im allgemeinen die erfindungsgemäßen Carbonsäuren (Ic) nach üblichen Methoden cyclisiert, beispielsweise durch Erhitzen der entsprechenden Säure in inerten organischen Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Molsieb.

45 Als Lösemittel eignen sich hierbei Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Erdölfraktionen, oder Tetralin oder Diglyme oder Triglyme. Bevorzugt werden Benzol, Toluol oder Xylol eingesetzt. Ebenso ist es möglich Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt verwendet man Kohlenwasserstoffe, insbesondere Toluol, in Anwesenheit von Molsieb.

Die Cyclisierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -40°C bis $+200^{\circ}\text{C}$, bevorzugt
 50 von -25°C bis $+50^{\circ}\text{C}$ durchgeführt.

Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Darüberhinaus wird die Cyclisierung auch in inerten organischen Lösemitteln, mit Hilfe von cyclisierenden bzw. wasserabspaltenden Agentien durchgeführt. Als wasserabspaltende Agentien werden hierbei
 55 bevorzugt Carbodiimide verwendet. Als Carbodiimide werden bevorzugt N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid-Paratoluolsulfonat, N-Cyclohexyl-N'-[2-(N-methylmorpholinium)ethyl]carbodiimid oder N-(3-Dimethylamino-propyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid eingesetzt.

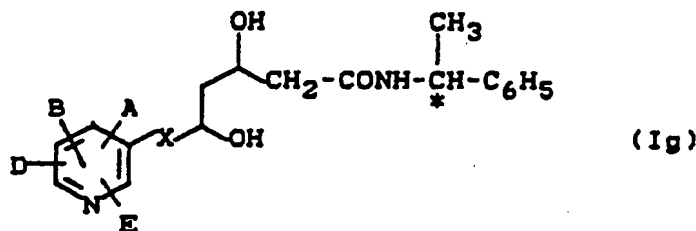
Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Ether

wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Erdölfraktionen. Besonders bevorzugt werden Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoff wie Benzol, Toluol, Xylol, oder Erdölfraktionen. Besonders bevorzugt werden Chlorkohlenwasserstoff wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff eingesetzt.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +80°C, bevorzugt von +10°C bis +50°C durchgeführt.

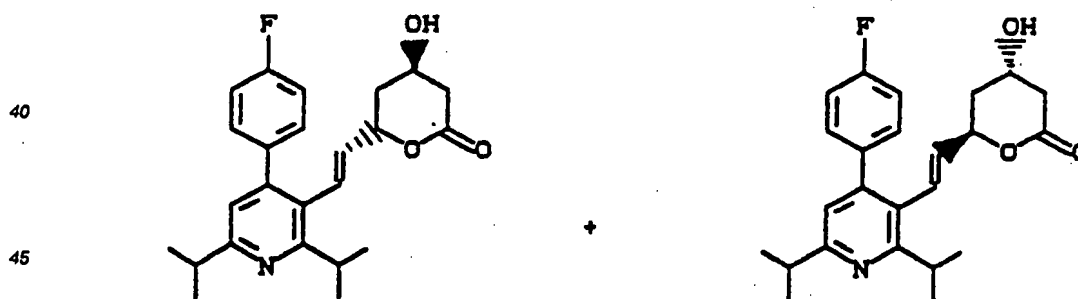
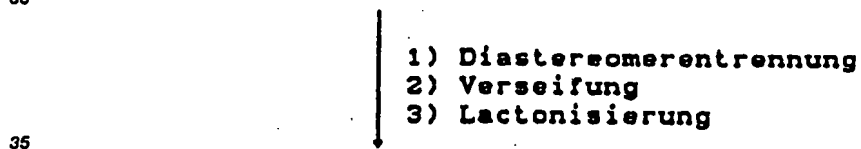
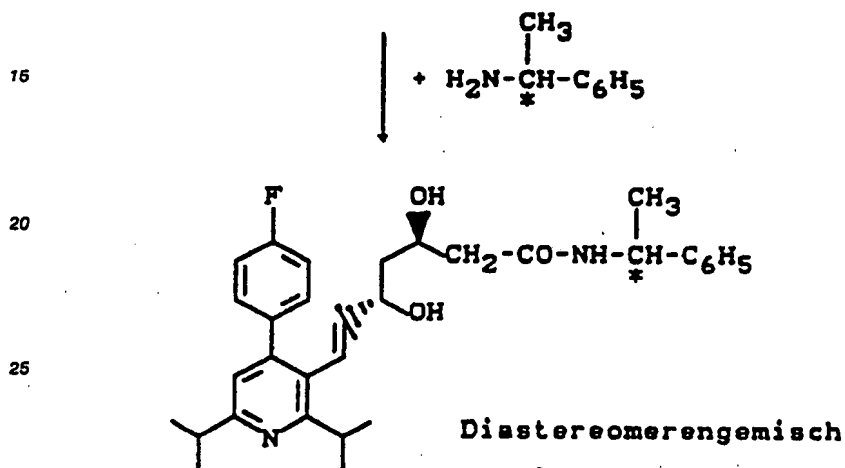
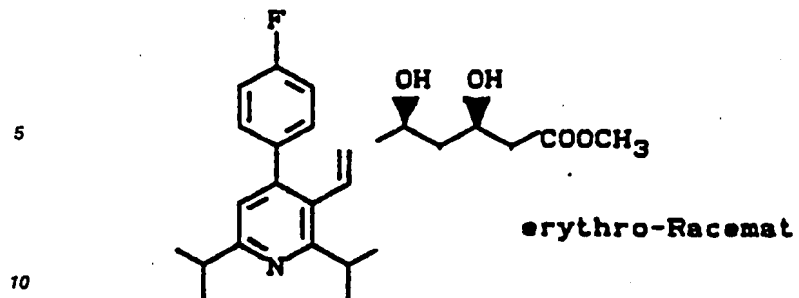
Bei der Durchführung der Cyclisierung hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Cyclisierungsmethode mit Hilfe von Carbodilimiden als dehydratisierenden Agentien einzusetzen.

Die Trennung der Isomeren in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile erfolgt im allgemeinen nach üblichen Methoden wie sie beispielsweise von E.L. Eichel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962 beschrieben werden. Bevorzugt wird hierbei die Trennung der Isomeren auf der Stufe der racemischen Ester. Besonders bevorzugt wird hierbei die racemische Mischung der trans-Lactone (VII) durch Behandeln entweder mit D-(+)-oder L-(-)- α -Methylbenzylamin nach üblichen Methoden in die diastereomeren Dihydroxyamide (Ig)

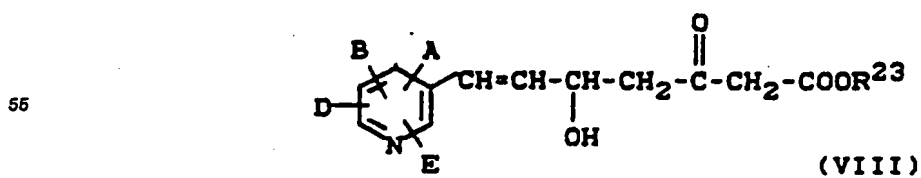


überführt, die anschließend wie üblich durch Chromatographie oder Kristallisation in die einzelnen Diastereomeren getrennt werden können. Anschließend Hydrolyse der reinen diastereomeren Amide nach üblichen Methoden, beispielsweise durch Behandeln der diastereomeren Amide mit anorganischen Basen wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Wasser und/oder organischen Lösemitteln wie Alkoholen z.B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, ergeben die entsprechenden enantiomerenreinen Dihydroxysäuren (Ic), die wie oben beschrieben durch Cyclisierung in die enantiomerenreinen Lactone überführt werden können. Im allgemeinen gilt für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in enantiomerenreiner Form, daß die Konfiguration der Endprodukte nach der oben beschriebenen Methode abhängig ist von der Konfiguration der Ausgangsstoffe.

Die Isomerentrennung soll im folgenden Schema beispielhaft erläutert werden:

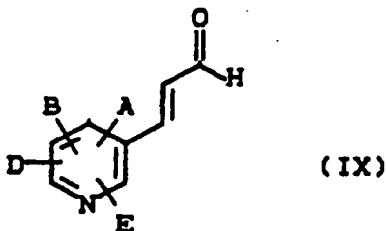


50 Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Ketone (VIII) sind neu.
Es wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ketone der allgemeinen Formel (VIII)



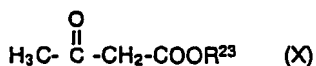
in welcher

A, B, D, E und R²³ die oben angegebene Bedeutung haben, gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Aldehyde der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

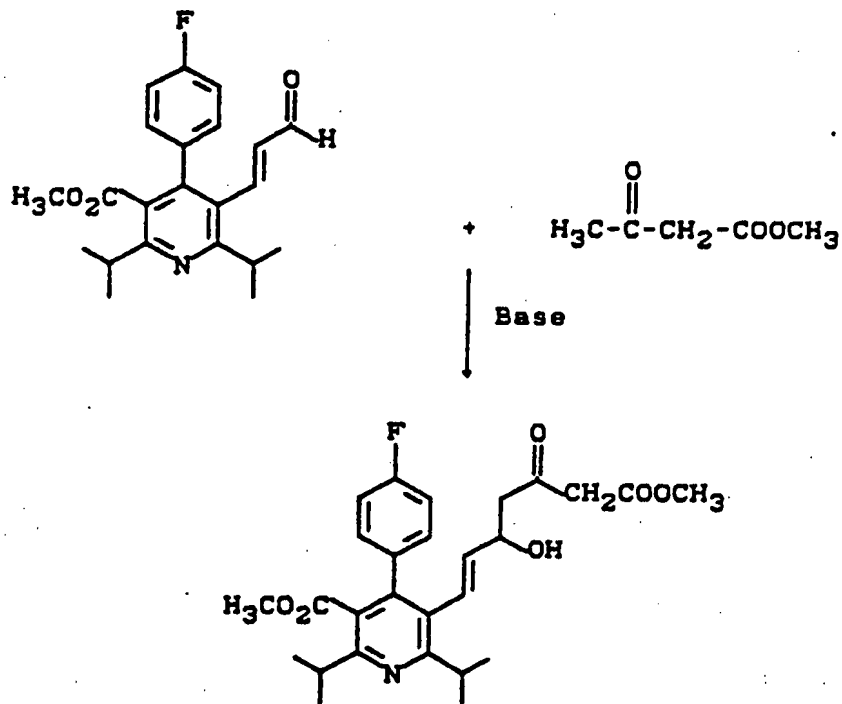
A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben, in inerten Lösemitteln mit Acetessigester der allgemeinen Formel (X)



in welcher

R²³ die oben angegebene Bedeutung hat, in Anwesenheit von Basen umgesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise durch folgendes Formelschema erläutert werden:



Als Basen kommen hierbei die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec-Butyllithium, tert-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethyldisilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Basen einzusetzen. Besonders bevorzugt werden N-Butyllithium oder Natriumhydrid oder deren Gemisch eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethoxyethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan, Hexan oder Erölfractionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt werden

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -80°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -20°C bis Raumtemperatur durchgeführt.

Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen, z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar.

Bei der Durchführung des Verfahrens wird der Acetessigester im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 2, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol des Aldehyds eingesetzt.

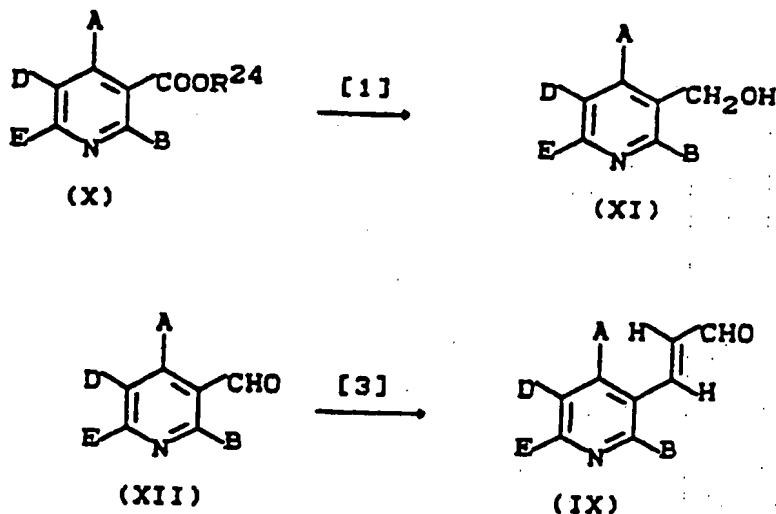
Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Acetessigester der Formel (X) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [Beilstein's Handbuch der organischen Chemie III, 632; 438].

Als Acetessigester für das erfindungsgemäße Verfahren seien beispielsweise genannt:

Acetessigsäuremethylester, Acetessigsäureethylester, Acetessigsäurepropylester, Acetessigsäureisopropylester.

Die Herstellung der als Ausgangsstoffe eingesetzten Aldehyde der allgemeinen Formel (IX) soll im folgenden beispielhaft für die Verbindungen des Typs (Ia) erläutert werden.

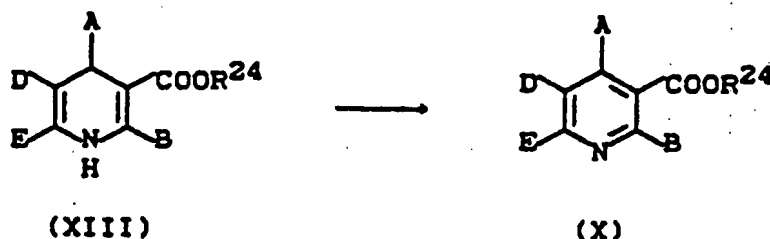
[A]



Hierbei werden gemäß Schema A Pyridine der Formel (X), in welchen R^{24} für einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, im ersten Schritt [1] in inerten Lösemitteln wie Ethern, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise Tetrahydrofuran, mit Metallhydriden als Reduktionsmittel, beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat, in Temperaturbereichen von -70°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von -70°C bis Raumtemperatur, bzw. von Raumtemperatur bis 70°C je nach verwendetem Reduktionsmittel zu den Hydroxymethylverbindungen (XI) reduziert. Vorzugsweise wird die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 80°C durchgeführt. Die Hydroxymethylverbindungen (XI) werden im zweiten Schritt [2] nach üblichen Methoden zu den Aldehyden (VII) oxidiert. Die Oxidation kann beispielsweise mit Pyridiniumchlorochromat, gegebenenfalls in Anwesenheit von Aluminiumoxid, in inerten Lösemitteln wie Chlorkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Methylenechlorid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 60°C , bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt werden, oder aber mit Trifluoressigsäure/Dimethylsulfoxid nach den üblichen Methoden der Swern Oxidation durchgeführt werden. Die Aldehyde (XII) werden im dritten Schritt [3] mit Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat in Anwesenheit von Natriumhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern, beispielsweise Diethylester, Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise in Tetrahydrofuran, in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+40^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise von -5°C bis Raumtemperatur zu den Aldehyden (IX) umgesetzt.

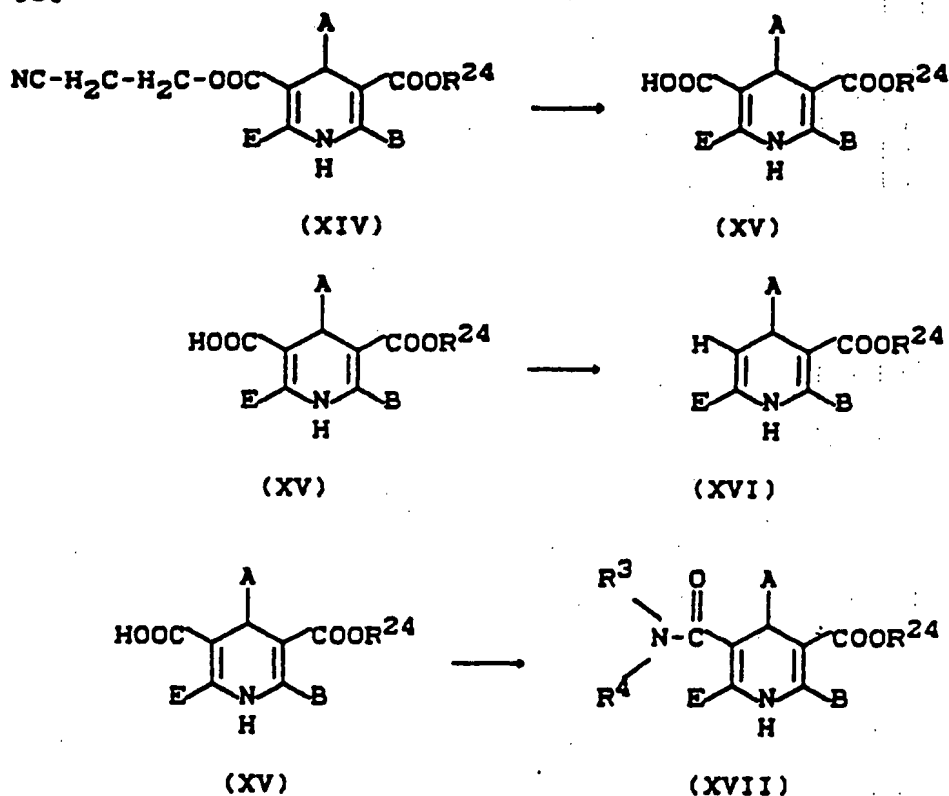
Die hierbei als Ausgangsstoffe eingesetzten Pyridine der Formel (X) erhält man hierbei im allgemeinen gemäß Schema B durch Oxidation von Dihydropyridinen (XIII), die wiederum je nach der Bedeutung des Restes D durch Variation der entsprechenden funktionellen Gruppen erhalten wurden. Die hierbei als Ausgangsstoffe eingesetzten Dihydropyridine sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [EP-A 88 278, DE-A 28 47 236]. Die Oxidation der Dihydropyridine (XIII) zu den Pyridinen (X) kann beispielsweise mit Chromoxid in Eisessig in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Rückflußtemperatur, oder mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon als Oxidationsmittel in inerten Lösemitteln wie Chlorkohlenwasserstoffe, vorzugsweise Methylenchlorid in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

[B]



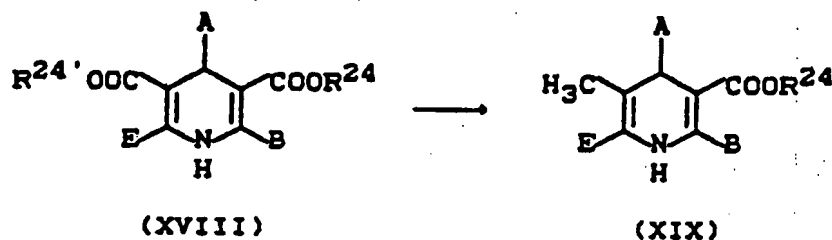
Die Variation des Restes D soll in den folgenden Reaktionsgleichungen an einigen Beispielen erläutert werden:

[C]

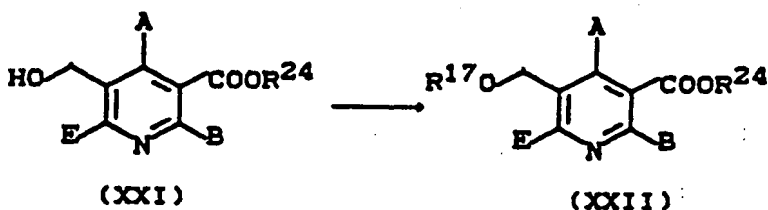
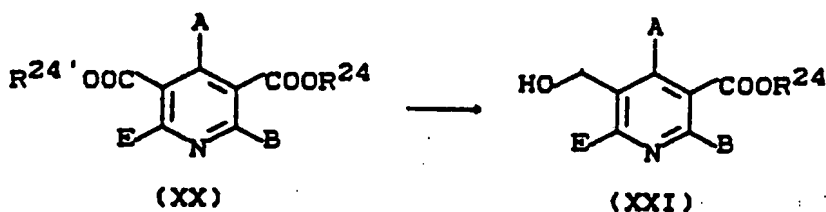


Die Dihydropyridine (XIV) können zu den Dihydropyridincarbonsäuren (XV) verseift werden, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Alkalihydroxyd in Dimethoxyethan bei Raumtemperatur. Die Dihydropyridincarbonsäuren (XV) können beispielsweise durch Erhitzen auf 200°C in Diethylen glykol zu den

Dihydropyridinen (XVI) decarboxyliert werden. Außerdem können die Dihydropyridincarbonsäuren (XV) nach bekannten Methoden zu den Dihydropyridincarbonsäureamiden (XVII) umgesetzt werden, beispielsweise durch Reaktion mit Dicyclohexylcarbodiimid.



15 Die Dihydropyridine (XVIII) können mit üblichen Reduktionsmitteln zu den Dihydropyridinen (XIX) reduziert werden, beispielsweise durch Umsetzung Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur oder in der Siedehitze.



Die Pyridine (XX), die wie oben beschrieben, aus den Dihydropyridinen (XVIII) durch Oxidation hergestellt werden, können durch geeignete Reduktionsmittel, wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in inerten Lösemitteln, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, zu den Pyridinen (XXI) reduziert werden.

Die Pyridine (XXI) können nach bekannten Methoden zu den Pyridinen (XXII) umgesetzt werden, beispielsweise durch Reaktion mit einem Alkyl- oder Benzylhalogenat in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid oder beispielsweise durch Umsetzung mit einem Trialkylsilylhalogenid oder einem Säurehalogenid in Gegenwart einer Base wie Imidazol, Pyridin oder Triethylamin. Die Hydroxygruppe der Pyridine (XXI) kann nach bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe überführt werden, z.B. durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid, Thionylchlorid oder Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart einer Base. Die Abgangsgruppe kann dann nach bekannten Methoden gegen Nucleophile ausgetauscht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können in Arzneimitteln eingesetzt werden. Insbesondere sind sie Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methylglutarylCoenzym A (HGM-CoA) Reduktase und infolge dessen Inhibitoren der Cholesterolsynthese. Sie können deshalb zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie, Lipoproteinämie oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken außerdem eine Senkung des Cholesteringehaltes im Blut.

Die neuen Wirkstoffe in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerte, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 98-Gew.-%,

bevorzugt 1 bis 90 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:

Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z.B. Lignin-Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral, perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

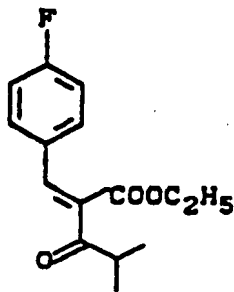
Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

(E'Z)-4-Carboxyethyl-5-(4-fluorphenyl)-2-methyl-pent-4-en-3-on

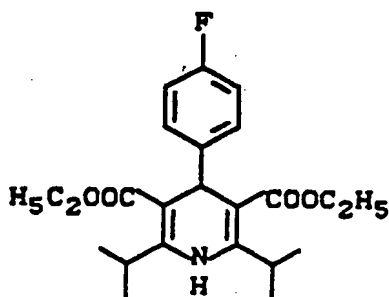


62 g (0,5 Mol) 4-Fluorbenzaldehyd und 79 g (0,5 mol) Isobutyrylessigsäureethylester werden in 300 ml Isopropanol vorgelegt und mit einem Gemisch aus 2,81 ml (28 mmol) Piperidin und 1,66 ml (29 mmol) Essigsäure in 40 ml Isopropanol versetzt. Man läßt 48 Stunden bei Raumtemperatur rühren, engt im Vakuum ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum.

5 Kp 0,5 mm: 127 °C
Ausbeute: 108,7 g (82,3% der Theorie)

Beispiel 2

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester



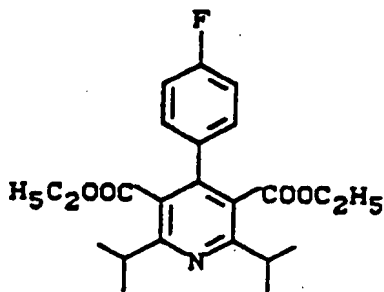
98 g (0,371 mol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden mit 58,3 g (0,371 mol) 3-Amino-4-methyl-pent-2-en-säureethylester in 300 ml Ethanol 18 h am Rückfluß gekocht. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und die nicht umgesetzten Ausgangsmaterialien im Hochvakuum bei 130 ° abdestilliert. Den zurückbleibenden Sirup verrührt man mit n-Hexan und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit n-Hexan nach und trocknet im Exsikkator.

Ausbeute: 35 g (23,4% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1,1 - 1,3 (m, 18H); 4,05 - 4,25 (m, 6H); 5,0 (s, 1H); 6,13 (s, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,2 (m, 2H) ppm.

Beispiel 3

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester



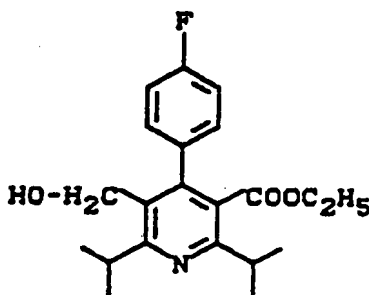
55 Zu einer Lösung von 6,6 g (16,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 in 200 ml Methylenchlorid p.A. gibt man 3,8 g (16,4 mmol) 2,3-dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Dann wird über Kieselgur abgesaugt, die Methylenchloridphase dreimal mit je 100 ml Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh, ø 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 5,8 g (87,9% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 6H); 1,41 (d, 12H); 3,1 (m, 2H); 4,11 (q, 4H); 7,04 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

5 Beispiel 4

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



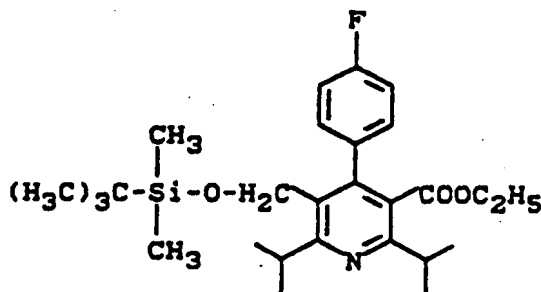
Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 9,2 g (23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -10°C bis -5°C 21 ml (80,5 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natriumbis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol und rührt 5 h bei Raumtemperatur. Nach Abkühlen auf 0°C tropft man vorsichtig 100 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit je 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an einer Säule (200 g Kieselgel 70-230 mesh, ϕ 4,5 cm, mit Essigester/Petrolether 3:7) chromatographiert.

Ausbeute: 7,2 g (87,2% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H); 1,31 (m, 12H); 3,05 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 3,95 (q, 2H); 4,93 (d, 2H); 7,05 - 7,31 (m, 4H) ppm.

35 Beispiel 5

5-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



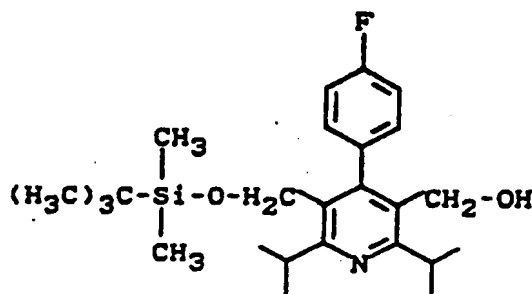
Zu einer Lösung von 4,5 g (12,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 50 ml Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur 2,1 g (13,8 mmol) tert-Butyldimethylsilylchlorid, 1,8 g (27,5 mmol) Imidazol und 0,05 g 4-Dimethylaminopyridin. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 200 ml Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Die Mischung wird dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (150 g Kieselgel, 70-230 mesh, ϕ 4 cm, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 4,2 g (73,7% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,0 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,02 (t, 3H); 1,35 (m, 12H); 3,1 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 4,03 (q, 2H); 4,4 (s, 2H); 7,05 - 7,40 (m, 4H) ppm.

Beispiel 6

3-(tert. Butyldimethylsilyloxymethyl)-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin



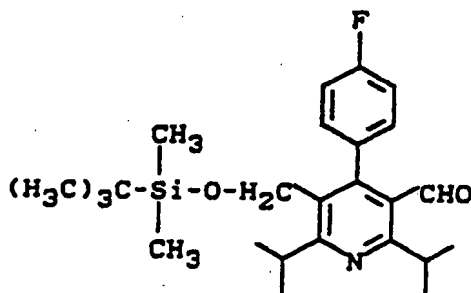
Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 4,2 g (9,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0 °C 9,2 ml (32,2 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Abkühlen auf 0 °C tropft man vorsichtig 100 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit je 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh, ϕ 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 2:8) chromatographiert.

Ausbeute: 2,4 g (60% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,2 (s, 6H); 1,11 (s, 9H); 1,6 (m, 12H); 3,7 (m, 2H); 4,55 (s, 2H); 4,65 (d, 2H); 7,35 - 7,55 (m, 4H) ppm.

Beispiel 7

5-(tert. Butyldimethylsilyloxymethyl)-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd



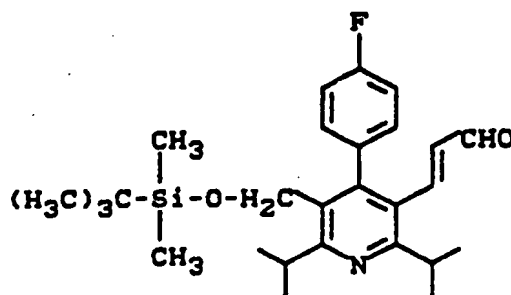
Zu einer Lösung von 2,7 g (6,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6 in 50 ml Methylenchlorid gibt man 1,24g (12,4 mmol) neutrales Aluminiumoxid und 2,7 g (12,4 mmol) Pyridiniumchlorochromat und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Man saugt über Kieselgur ab und wäscht mit 200 ml Methylenchlorid nach. Die Methylenchloridphase wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh, ϕ 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 2 g (77% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,35 (m, 12H); 3,5 (m, 1H); 3,9 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 7,15 - 7,35 (m, 4H); 9,8 (s, 1H) ppm.

5 Beispiel 8

(E)-3-[5-tert. Butyldimethylsilyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]-prop-2-enal



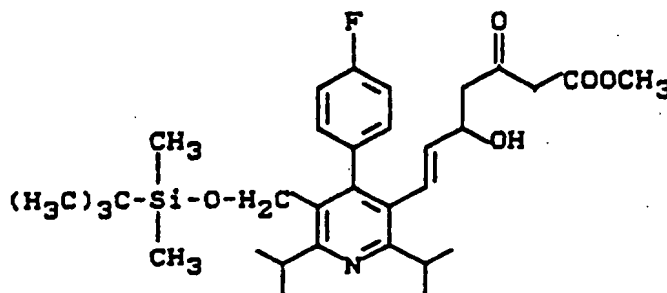
Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 180 mg (6 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -5 °C 1,6 g (6 mmol) Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat gelöst in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran. Nach 30 min werden bei derselben Temperatur 2 g (4,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft und 30 min zum Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz in 200 ml eiskaltes Wasser gegeben und dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand in 70 ml Toluol aufgenommen, mit einer Lösung von 0,9 g (7 mmol) Oxalsäure-Dihydrat in 30 ml Wasser versetzt und 30 min zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh Ø 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 2 g (95% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,38 (m, 12H); 3,36 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 6,03 (dd, 1H); 7,12 - 7,35 (m, 5H); 9,45 (d, 1H) ppm.

40 Beispiel 9

Methyl-(E)-7-[5-tert. butyldimethylsilyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 330 mg (11 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 30

ml trockenem Tetrahydrofuran bei -5°C 1,02 g (8,8 mmol) Acetessigsäuremethylester in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran. Nach 15 min werden bei derselben Temperatur 5,5 ml (8,8 mmol) 15%iges Butyllithium in n-Hexan zugetropft und 15 min nachgerührt. Anschließend werden 2 g (4,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8 gelöst in 20 ml trockenem Tetra-

5

Zu einer Lösung von 1,9 g (3,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur 4,5 ml (4,5 mmol) 1 M Triethylboran-Lösung in Tetrahydrofuran, leitet während 5 min Luft durch die Lösung und kühlt auf -30°C Innentemperatur ab. Es werden 160 mg (4,5 mmol) Natriumborhydrid und langsam 3 ml Methanol zugegeben, 30 min bei -30°C gerührt und dann mit einem Gemisch von 12 ml 30%igem Wasserstoffperoxid und 25 ml Wasser versetzt. Die Temperatur läßt man dabei bis 0°C ansteigen und rührt noch 30 min nach. Die Mischung wird dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (80 g Kieselgel 230-400 mesh, \varnothing 2,5 cm, mit Essigester/Petrolether 4:6) chromatographiert.

Ausbeute: 1,5 g (78,9% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,0 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,35 (m, 12H); 1,5 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 3,35 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,45 (m, 3H); 5,32 (dd, 1H); 6,38 (d, 1H); 7,05 - 7,25 (m, 4H) ppm.

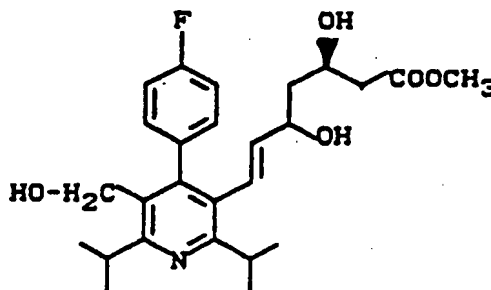
Beispiel 11

25

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

30

35



40

Zu 8,4 (14,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10 gelöst in 135 ml Methanol gibt man 15 ml 0,1 N Salzsäure und rührt 4 Tage bei Raumtemperatur. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, in Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether 4:6) chromatographiert.

Ausbeute: 3,5 g (52,5% der Theorie)

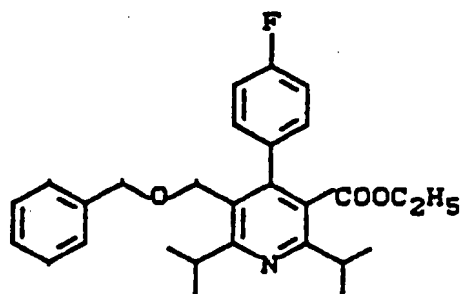
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (m, 6H); 1,33 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,41 (m, 2H); 3,30 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 4,39 (d, 2H); 5,25 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,08 (m, 4H) ppm.

50

Beispiel 12

55

5-Benzoyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



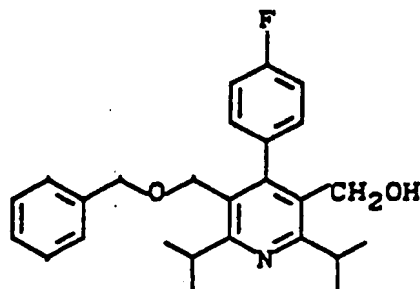
Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 414 mg (13,8 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 20 ml Dimethylformamid bei 0 °C 4,5 g (12,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 50 ml Dimethylformamid und rührt 30 min. bei derselben Temperatur. Anschließend werden 1,65 ml (13,8 mmol) Benzylbromid in 20 ml Dimethylformamid zugetropft und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird bei 0 °C auf 300 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh, Ø 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 1:10) chromatographiert.

Ausbeute: 2,6 g (46,4% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (t, 3H); 1,3 (m, 12H); 3,05 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,97 (q, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,38 (s, 2H); 7,02 (m, 2H); 7,25 (m, 7H) ppm.

Beispiel 13

3-Benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin



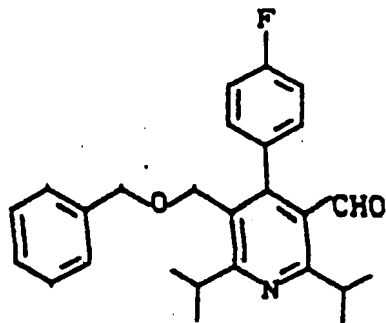
2,5 g (5,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 werden analog Beispiel 6 umgesetzt.

Ausbeute: 1,5 g (68% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (m, 12H); 3,35 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 4,13 (s, 2H); 4,35 (m, 4H); 7,08 (m, 2H); 7,25 (m, 7H) ppm.

Beispiel 14

5-Benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-carbaldehyd

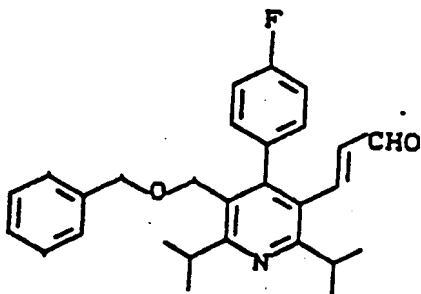


1,5 g (3,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13 werden analog Beispiel 7 umgesetzt.
Ausbeute: 1,1 g (75,9% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (m, 12H); 3,4 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 4,38 (s, 2H); 7,05 - 7,35 (m, 9H); 9,75 (s, 1H) ppm.

Beispiel 15

(E)-3-[5-Benzoyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]-prop-2-enal

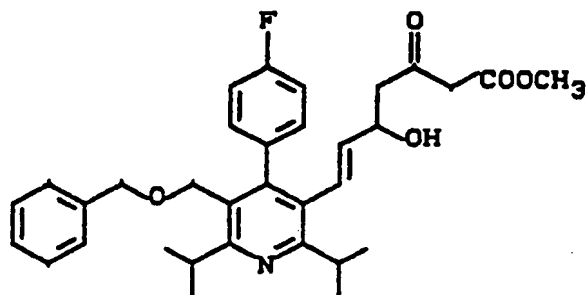


1,1 g (2,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14 werden analog Beispiel 8 umgesetzt.
Ausbeute: 450 mg (38,8% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,35 (m, 12H); 3,35 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 4,21 (s, 2H); 4,41 (s, 2H); 6,0 (dd, 1H); 7,05 - 7,4 (m, 10H); 9,38 (d, 1H) ppm.

Beispiel 16

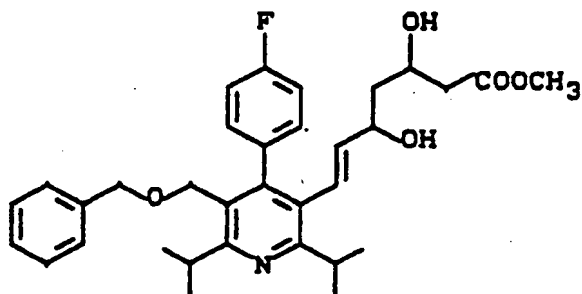
Methyl-(E)-7-[5-benzoyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



431 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15 werden analog Beispiel 9 umgesetzt.
 15 Ausbeute: 300 mg (54,8% der Theorie)

Beispiel 17

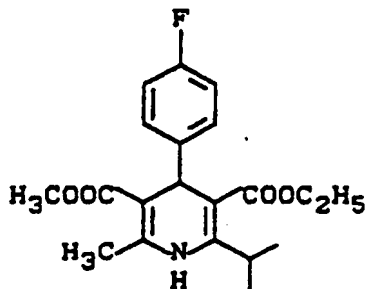
20 Methyl-erythro-(E)-7-[3-benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-
 enoat



300 mg (0,55 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16 werden analog Beispiel 10 umgesetzt.
 Ausbeute: 180 mg (59,6% der Theorie)
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 - 1,35 (m, 12H); 1,4 (m, 2H); 2,41 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,05 (m, 1H);
 4,15 (s, 2H); 4,28 (m, 1H); 4,35 (s, 2H); 5,25 (dd, 1H); 6,3 (d, 1H); 6,95 - 7,35 (m, 9H) ppm.

Beispiel 18

45 1,4-Dihydro-4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-6-methylpyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester



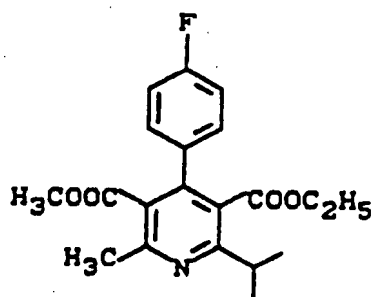
15 g (56,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 und 6,5 g (56,8 mol) 3-Aminocrotonsäuremethylester werden in 150 ml Ethanol 20 h am Rückfluß gekocht. Die Mischung wird abgekühlt, abfiltriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an einer Säule (250 g Kieselgel 70-230 mesh, \varnothing 4,5 cm, mit Essigester/Petrolether 3:7) chromatographiert.

5 Ausbeute: 13,6 g (66,3% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (m, 9H); 2,35 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 4,12 (m, 3H); 4,98 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

10 Beispiel 19

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester



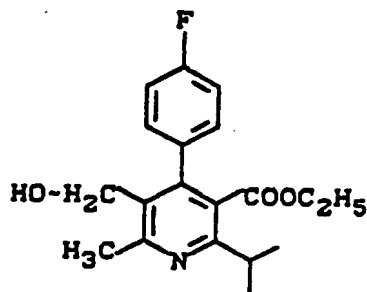
13,5 g (37,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 9,5 g (70,9% der Theorie)

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H); 1,31 (d, 6H); 2,6 (s, 3H); 3,11 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 4,03 (q, 2H); 7,07 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 20

4-(4-Fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methylpyridin-3-carbonsäure-ethylester



Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 9,5 g (26,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran bei 0 °C 26,5 ml (92,75 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C, tropft man vorsichtig 200 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit je 150 ml Essigester. Die

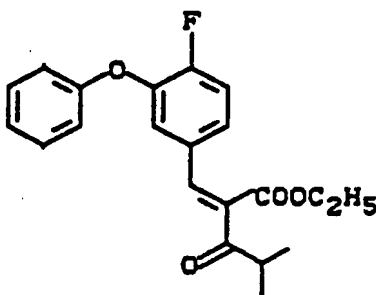
55 vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an einer Säule (200 g Kieselgel 70-230 mesh, \varnothing 4,5 cm, mit Essigester/Petrolether 2:8) chromatographiert.

Ausbeute: 4,2g (48,2% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (t, 3H); 1,3 (d, 6H); 2,73 (s, 3H); 3,05 (m, 1H); 3,98 (q, 2H); 4,45 (d, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

5 Beispiel 21

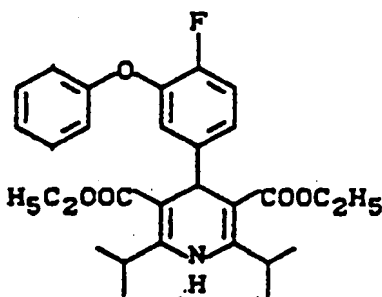
(E/Z)-4-Carboxyethyl-5-(4-fluor-3-phenoxyphenyl)-2-methyl-pent-4-en-3-on



49 g (0,31 mol) Isobutyrylessigsäureethylester und 67 g (0,31 mol) 3-Phenoxy-4-fluorbenzaldehyd werden in 300 ml Isopropanol vorgelegt und mit einem Gemisch aus 1,81 ml (18 mmol) Piperidin und 1,06 ml (18,6 mmol) Essigsäure in 30 ml Isopropanol versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, engt dann im Vakuum ein und trocknet im Hochvakuum.
Ausbeute: 110 g (wurde ohne weitere Reinigung in Beispiel 22 eingesetzt).

30 Beispiel 22

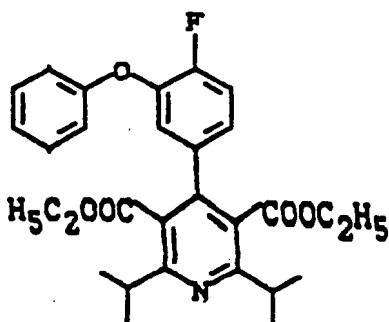
1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluor-3-phenoxy-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester



30 g (84,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21 und 13,2 g (84,3 mmol) 3-Amino-4-methyl-pent-2-ensäure-ethylester werden in 150 ml Ethanol über Nacht am Rückfluß gekocht. Man kühlt die Mischung auf 0 ° C, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Petrolether nach und trocknet im Exsikkator.
Ausbeute: 18,4 g (44,2% der Theorie)
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 - 1,25 (m, 18H); 4,05 - 4,2 (m, 6H); 4,95 (s, 1H); 6,03 (s, 1H); 6,85 - 7,1 (m, 6H); 7,3 (m, 2H) ppm.

55 Beispiel 23

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluor-3-phenoxy-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

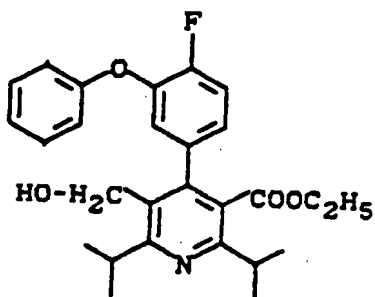


18,4 g (37,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.
Ausbeute: 17,6 g (96% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (t, 6H); 1,29 (d, 12H); 3,08 (m, 2H); 4,05 (q, 4H); 6,95 - 7,35 (m, 8H) ppm.

Beispiel 24

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluor-3-phenoxy-phenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin-3-carbonsäure-ethylester

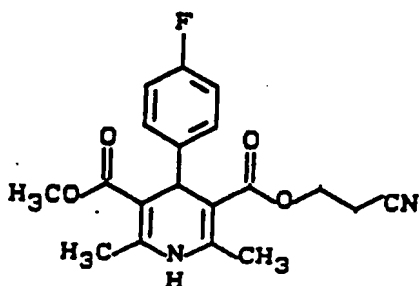


10 g (20,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23 werden analog Beispiel 4 umgesetzt.
Ausbeute: 4,9 g (59,0% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (t, 3H); 1,3 (m, 12H); 3,04 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 4,05 (m, 2H); 4,45 (s, 2H); 6,95 - 7,4 (m, 8H) ppm.

Beispiel 25

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuremethyl-(2-cyanethyl)-ester



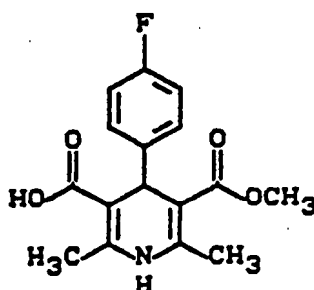
In 150 ml Ethanol werden 15,4 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäure-2-cyanethylester, 12,4 g (0,1 mol) p-Fluorbenzaldehyd und 11,6 g Acetessigsäuremethylester über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer nimmt man in Essigester auf, wäscht mit Wasser, trocknet und erhält nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum 33,8 g Rohprodukt.

5 Rohausbeute: 94,4% der Theorie

¹H-NMR (DMSO) : δ = 1,15 (tr, 3H, CH₃); 2,3 (m, 6H, CH₃); 2,75 (m, 2H, CH₂CN); 3,55 (s, 3H, OCH₃); 4,15 (m, 2H, OCH₂); 4,9 (m, 1H, p-FC₆H₄-CH); 6,9 - 7,3 (m, 4H, Aromaten -H); 8,8, 9,0 (2s, 1H, NH) ppm.

10 Beispiel 26

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methylester



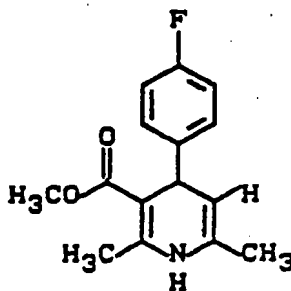
Zu einer Lösung von 12 g (0,3 mol) Natriumhydroxid in 300 ml Wasser/150 ml 1,2-Dimethoxyethan gibt man 33,8 g Rohprodukt aus Beispiel 25. Die Suspension erwärmt sich, es bildet sich eine klare Lösung. Nach Rühren bei 25 °C über Nacht gibt man 100 ml Wasser hinzu, wäscht dreimal mit Dichlormethan, stellt mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 ein und extrahiert das klebrig ausgefallene Produkt mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen und Einengen des Lösemittels im Vakuum erhält man 25,8 g Rohprodukt.

Rohausbeute: 84,5% der Theorie

¹H-NMR (DMSO) : δ = 2,25 (s, 6H, CH₃); 3,55 (s, 3H, OCH₃); 4,85 (breites s, 1H, FC₆H₄-CH); 6,9 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H); 8,85 (breites s, 1H, NH); 1,7 (breit, 1H, COOH) ppm.

Beispiel 27

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäuremethylester



In 90 ml Bis-(2-hydroxyethyl)-ether (Diglycol) werden 12,5 g (41 mmol) Rohprodukt aus Beispiel 26 suspendiert und auf 200 °C Badtemperatur erhitzt, wobei eine starke Gasentwicklung stattfindet. Nach beendeter Gasentwicklung wird die nun klare Lösung schnell abgekühlt, mit 500 ml Wasser/500 ml Ether gewaschen, die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether gewaschen, die vereinigten Etherphasen mit

Wasser, 1 N Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer erhält man 8,7 g Rohprodukt.
Rohausbeute: 81,2% der Theorie

5

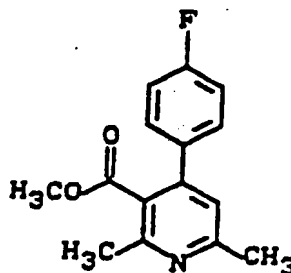
Beispiel 28

10

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäuremethylester

15

20



In 90 ml Eisessig werden 8,6 g (33 mmol) Rohprodukt aus Beispiel 27 und 3,3 g Chrom-VI-oxid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Essigester/Petrolether 1:1 versetzt und vom Ungelösten abgesaugt. Die Mutterlauge wird im Vakuum eingeeengt und über 500 g Kieselgel mit Essigester/Petrolether 1:1 chromatographiert.

Ausbeute: 1,45 g (16,3% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,6 (s, 6H, CH₃); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 7,0 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,4 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

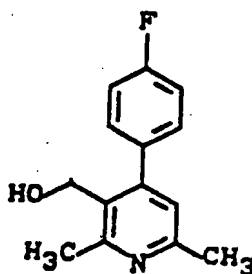
Beispiel 29

35

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-pyridin

40

45



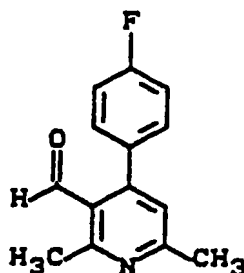
Unter Stickstoff werden bei -78 °C 1,35 g (5,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28 in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 5,3 ml (5,3 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1 m in Toluol) versetzt und nach Aufwärmen auf 25 °C mit 20%iger Kaliumhydroxydlösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird mit Essigester gewaschen und die vereinigten organischen Phasen getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum erhält man 1,12 g Rohprodukt.

Ausbeute: 93% der Theorie

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 2,5 (s, 3H, CH₃); 2,7 (s, 3H, CH₃); 4,5 (s, 2H, CH₂OH); 4,6 (s, OH); 7,0 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,6 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 30

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd



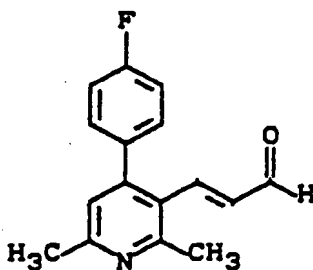
Zu 1,0 g (4,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29 in 20 ml Dichlormethan gibt man portionsweise 1,5 g (7 mmol) Pyridiniumdichromat, rührt 2 h bei 25 °C, chromatografiert nach Einengen über 150 g Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 10:1 und erhält 0,71 g Produkt.

Ausbeute: 72% der Theorie

¹H-NMR (DMSO): δ = 2,5 (s, 3H, CH₃); 2,7 (s, 3H, CH₃); 7,2 (s, 1H, Pyridin-H); 7,3 - 7,6 (m, 4H, Aromaten-H); 9,95 (s, 1H, CHO) ppm.

Beispiel 31

(E)-3-[2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-prop-2-enal



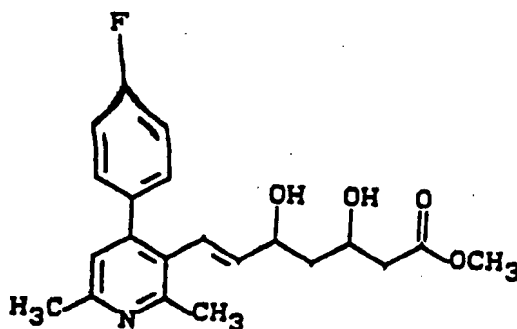
Zu 75,5 mg (3,2 mmol) Natriumhydrid in 3 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoffatmosphäre innerhalb 15 min bei 0 °C 778 mg (3,2 mmol) [2-(Cyclohexylamino)vinyl]-phosphorsäurediethylester in 3 ml Tetrahydrofuran, rührt 15 min bei 0 °C und tropft eine Lösung von 0,6 g (2,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30 in 3 ml Acetonitril/3 ml Dimethylformamid zu. Nach 1 h 15 min tropft man bei 0 °C 0,55 ml (0,77 mmol) n-Butyllithium (1,5 m in Hexan) hinzu, rührt 15 min bei 0 °C und tropft 180 mg (0,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31 in 3 ml Tetrahydrofuran hinzu. Nach 1 h hydrolysiert man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, wäscht dreimal mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase und erhält nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum 0,25 g Öl.

Rohausbeute: 95,5% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,55 2,58 (2s, 6H, CH₃); 2,6 (2H, CH₂); 3,45 (s, 2H, CH₂CO₂); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 4,6 (m, 1H, CHOH); 5,45 (dd, 1H, CH-CHOH); 6,5 (d, 1H, CH=CH-CHOH); 6,9 (s, 1H, Pyridin-H); 7,0 = 7,4 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 33

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

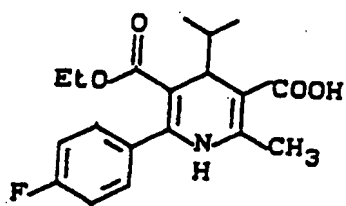


Durch eine Lösung von 0,25 g (0,67 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32 und 0,81 ml (0,81 mmol) Triethylboran Analog Beispiel 25 erhält man aus 2,75 g (0,1 mol) Isopropyliden-4-fluor-benzoylessigsäureethylester und 15,4 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäure-2-cyanethylester 32,6 g Rohprodukt. Rohausbeute: 93,6% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,7 - 1,3 (m, 9H, CH₃); 2,3, 2,35 (2s, 3H, CH₃); 2,75 (m, 2H, CH₂CN); 3,9 - 4,4 (m, 5H, CHCH₃, CH₂O); 5,6 5,7, 6,1, 6,2 (4s, 1H, CH); 7,0 - 8,0 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 35

1,4-Dihydro-2-(4-fluorophenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester

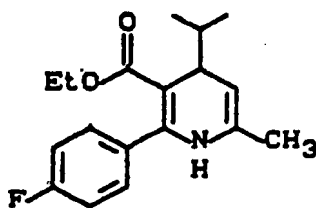


Analog Beispiel 26 erhält man aus 36 g (93,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34 7,17 g Rohprodukt. Rohausbeute: 22,2% der Theorie

¹H-NMR (DMSO): δ = 0,8 (m, 9H, CH₃); 1,6 (m, 1H, CHCH₃); 2,2, 2,25 (2s, 3H, CH₃); 3,8 (m, 3H, CH₂O, CH); 7,2 - 7,5 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 36

1,4-Dihydro-2-(4-fluorophenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbonsäureethylester



5

10

Analog Beispiel 27 erhält man aus 11,3 g (32,6 mmol) Beispiel 35 7,15 g Rohprodukt.
 Rohausbeute: 7,25% der Theorie
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,8 - 1,3 (m, 9H, CH₃); 2,5, 2,6 (2s, 3H, CH₃); 3,1 (m, 1H, CHCH₃); 3,8 - 4,2 (m, 2H, CH₂O); 4,55, 5,2 (br, 1H, CH); 6,8 (s, 1H, CH); 6,9 - 8,0 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

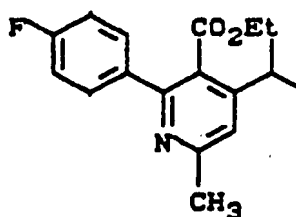
15

Beispiel 37

20

2-(4-Fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbonsäureethylester

25



30

Analog Beispiel 28 erhält man aus 6,95 g (22,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36 nach Chromatographie (Kieselgel, Toluol/Ethanol 95:5) 2,82 g.

Ausbeute: 41% der Theorie

35

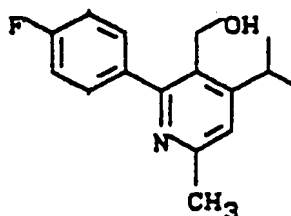
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,0 (tr, 3H, CH₃); 1,3 (d, 6H, CH₃CH); 2,6 (s, 3H, CH₃); 3,1 (sept, 1H, CH); 4,1 (q, 2H, CH₂O); 7,0 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,6 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 38

40

2-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-4-isopropyl-6-methyl-pyridin

45



50

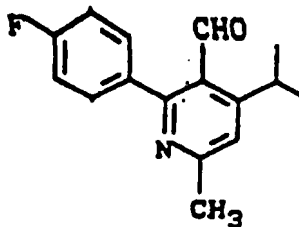
5,5 g (18,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37 werden analog Beispiel 29 umgesetzt. Nach Trocknen im Exsikkator erhält man 4,24 g Rohprodukt.

Ausbeute: 89% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (d, 6H); 2,55 (s, 3H); 3,36 (m, 1H); 4,49 (s, 2H); 7,09 (m, 3H); 7,53 (m, 2H) ppm.

Beispiel 39

2-(4-Fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbaldehyd

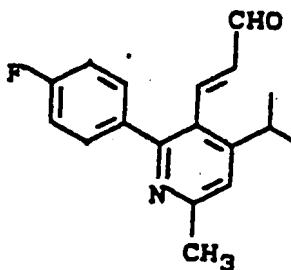


4,1 g (15,85 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38 werden analog Beispiel 30 umgesetzt.
Ausbeute: 2,23 g (54,7% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 1,3 (d, 6H); 2,65 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 7,10 - 7,28 (m, 3H); 7,5 (m, 2H); 9,91 (s, 1H) ppm.

Beispiel 40

(E)-3-[2-(4-Fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-prop-2-enal



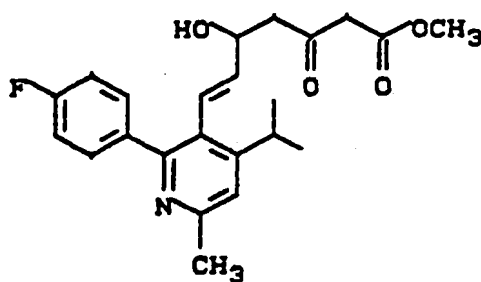
2,13 g (8,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39 werden analog Beispiel 8 umgesetzt.

Ausbeute: 1,34 g Rohprodukt (57% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 12,8 (d, 6H); 2,6 (s, 3H); 3,27 (m, 1H); 6,11 (dd, 1H); 7,05 - 7,55 (m, 6H); 9,55 (d, 1H) ppm.

Beispiel 41

Methyl-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



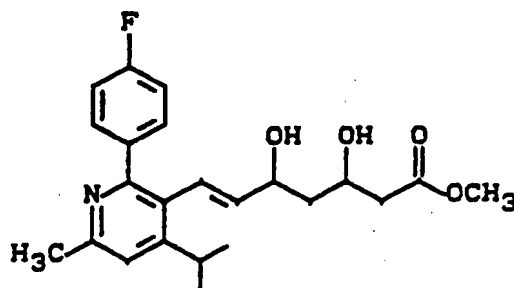
1,07 g (3,78 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40 werden analog Beispiel 32 umgesetzt.

Ausbeute: 0,34 g Rohprodukt (22,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (d, 6H); 2,5 (m, 2H); 2,57 (s, 3H); 3,2 (m, 1H); 3,42 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,45 (m, 1H); 5,3 (dd, 1H); 6,6 (d, 1H); 7,05 (m, 3H); 7,43 (m, 2H) ppm.

Beispiel 42

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



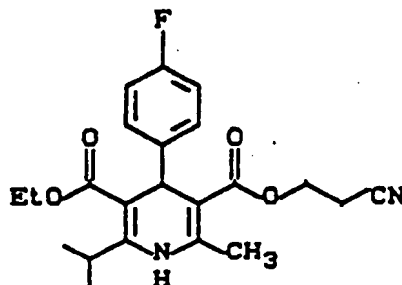
200 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41 werden analog Beispiel 33 umgesetzt.

Ausbeute: 21,5 mg (10,7% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (d, 6H); 1,5 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 3,21 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 5,31 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 7,05 (m, 3H); 7,4 (m, 2H) ppm.

Beispiel 43

1,4-Dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2-Isopropyl-6-methyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-5-(2-cyanethyl)-3-ethylester



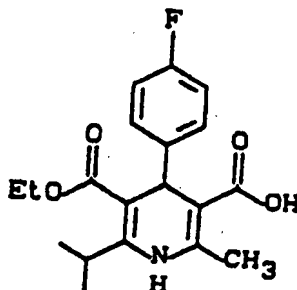
Analog Beispiel 25 erhält man aus 26,4 g (0,1 mol) 4-Fluorbenzyliden-2-butanoylessigsäureethylester und 15,4 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäure-2-cyanethylester 44,6 g Rohprodukt.

Rohausbeute: 100% der Theorie

¹H-NMR (DMSO): δ = 1,15 (m, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$); 2,3 (s, 3H, CH_3); 2,45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CN}$); 4,0 (q, 2H, CH_2O); 4,1 (m, 1H, CHCH_3); 4,15 (m, 2H, CH_2O); 4,4 (s, 1H, p- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}$); 6,9 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H); 8,3 (s, 1H, NH) ppm.

Beispiel 44

1,4-Dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester



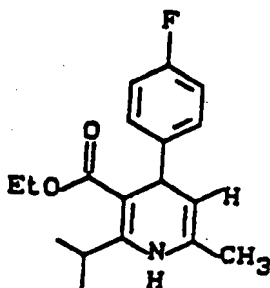
Analog Beispiel 26 erhält man aus 10,2 g (25,6 mmol) der Verbindung des Beispiels 43 8,5 g Rohprodukt.

Rohausbeute: 95% der Theorie

¹H-NMR (DMSO): δ = 1,15 (m, 9H, CH_3CH_2 , CH_3CHCH_3); 2,25, 2,3 (2s, 3H, CH_3); 4,0 (m, 3H, CH_2O , CH_3CH); 4,85, 6,3 (2s, 1H, $\text{FC}_6\text{H}_4\text{-CH}$); 6,9 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H); 8,1 (s, 1H, NH); 10,9 (s, 1H, COOH) ppm.

Beispiel 45

1,4-Dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbonsäureethylester



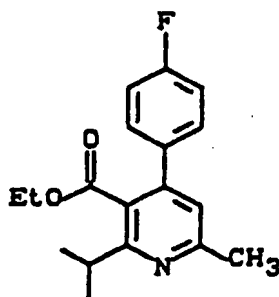
Analog Beispiel 27 erhält man aus 8,35 g (24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44 5,6 g Rohprodukt.

Rohausbeute: 77,5% der Theorie

¹H-NMR (CDCl_3): δ = 1,2 (m, 9H, CH_3CH_2 , CH_3CHCH_3); 2,6 (s, 3H, CH_3); 4,1 (m, CHCH_3 , CH_2O); 4,5, 4,6 (2d, 1H, $\text{FC}_6\text{H}_4\text{-CH}$); 5,3 (s, 1H, NH); 6,9 - 7,4 (m, >5H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 46

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbonsäureethylester



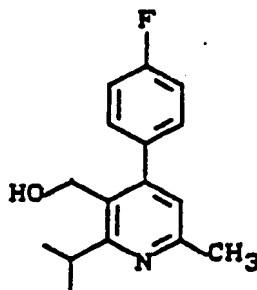
Analog Beispiel 37 erhält man aus 5,5 g (18,2 mmol) der Verbindung des Beispiels 45 nach Chromatographie über Kieselgel (Dichlormethan) 2,9 g rotes Öl.

Ausbeute: 53% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 (tr, 3H, CH_3CH_2); 1,35 (d, 6H, CH_3CH); 2,6 (s, 3H, CH_3); 3,15 (sept., 1H, CH); 4,1 (q, 2H, CH_2); 6,95 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,4 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 47

4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin



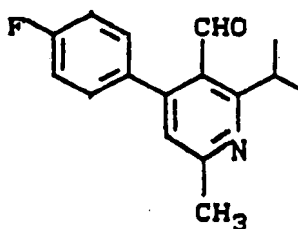
Analog Beispiel 29 erhält man aus 2,8 g (9,3 mmol) der Verbindung des Beispiels 46 2,19 g Produkt.

Ausbeute: 91% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H, CH_3CH); 1,5 (br, 1H, OH); 2,5 (s, 3H, CH_3); 3,5 (sept., 1H, CH); 4,6 (s, 2H, CH_2); 6,9 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,5 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 48

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbaldehyd



5

10

Analog Beispiel 30 erhält man aus 2,0 g (7,7 mmol) der Verbindung des Beispiels 47 0,56 g Produkt.
Ausbeute: 28,3% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H, CH_3CH); 2,6 (s, 3H, CH_3); 3,6 (sept, 1H, CH); 7,0 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,4 (m, 4H, Aromaten-H); 10,0 (s, 1H, CHO) ppm.

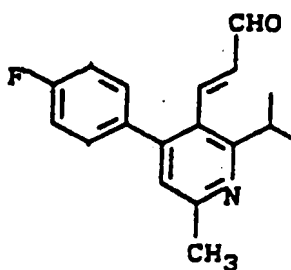
15

Beispiel 49

20

(E)-3-[4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-prop-2-enal

25



30

Analog Beispiel 31 erhält man aus 0,51 g (1,99 mmol) der Verbindung des Beispiels 48 0,48 g.

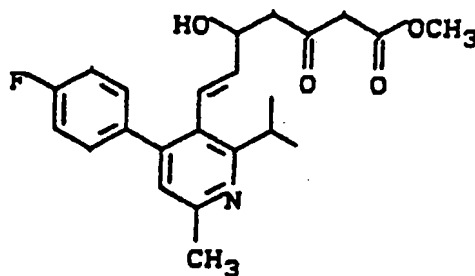
Ausbeute: 85,5% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (d, 6H, CH_3CH); 2,5 (s, 3H, CH_3); 3,3 (sept, 1H, CH); 6,0 (dd, 1H, CHCHO); 6,9 (s, 1H, Pyridin-H); 7,0 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H); 7,5 (d, 1H, CH); 9,5 (d, 1H, CHO) ppm.

40 Beispiel 50

Methyl-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

45



50

55

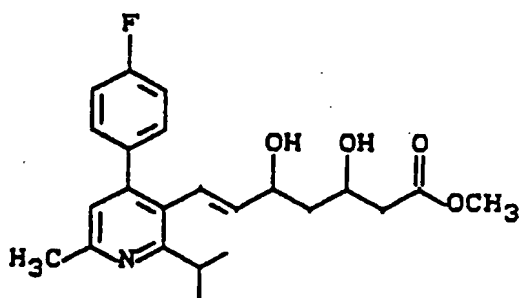
Analog Beispiel 32 erhält man aus 0,41 g (1,44 mmol) der Verbindung des Beispiels 49 0,22 g.

Ausbeute: 38,2% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (d, 6H, CH₃CH); 2,5 (s, 3H, CH₃); 3,3 (sept, 1H, CH); 3,5 (s, 2H, CH₂); 3,25 (s, 3H, OCH₃); 4,6 (m, 1H; CHOH); 5,3 (dd, 1H, CH); 6,6 (d, 1H, CH); 6,9 (s, 1H, Pyridin-H); 7,0 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 51

Methyl-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



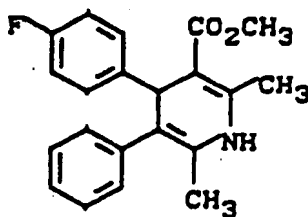
1,2 g (3,01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 50 werden analog Beispiel 33 umgesetzt.

Ausbeute: 320 mg (26,6% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 5,30 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,0 - 7,30 (m, 4H) ppm.

Beispiel 52

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyridin-3-carbonsäuremethylester



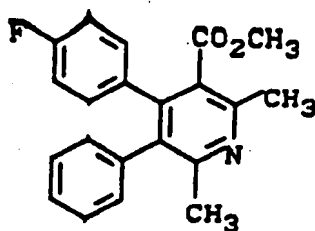
In 150 ml Ethanol werden 24,0 g (0,1 mol) 1-(4-Fluorphenyl)-2-phenyl-buten-3-on, 23 g (0,2 mol) 3-Amino-crotonsäuremethylester und 6 ml (0,1 mol) Eisessig über Nacht unter Rückfluß erhitzt, nach Zugabe von 11,5 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäuremethylester und 3 ml Eisessig 18 h unter Rückfluß erhitzt und nach wiederholter Zugabe von 11,5 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäuremethylester und 3 ml Eisessig nochmals 18 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 80 ml Methanol versetzt, Ungelöstes abgesaugt, die methanolische Lösung in Vakuum eingeengt, aus dem Rückstand bei 73 °C - 90 °C/18 mbar und anschließend bei 60 °C bis 70 °C/0,2 mbar überschüssigen Aminocrotonester abdestilliert. Man erhält 37,5 g Rohprodukt als glasharte Schmelze.

Rohausbeute: >100% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,85 (s, 3H, CH₃); 2,85 (s, 3H, CH₃); 3,6 (s, 3H, CH₃); 4,65, 5,4 (2br, s, 1H, CH); 6,7 - 7,4 (m, 9H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 53

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyridin-3-carbonsäuremethylester



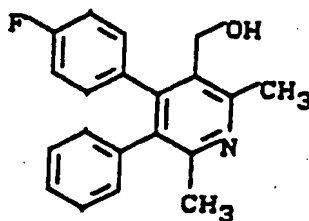
Analog Beispiel 37 erhält man aus 37,3 g (0,1 mol, roh) der Verbindung des Beispiels 52 20,4 g Feststoff.

Ausbeute: 49,4% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,45 (s, 3H, CH₃); 2,6 (s, 3H, CH₃); 3,5 (s, 3H, CH₃); 6,7 - 7,4 (m, 9H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 54

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5-phenyl-pyridin



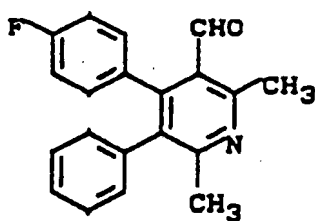
Analog Beispiel 29 erhält man aus 20,2 g (60 mmol) der Verbindung des Beispiels 53, 12,4 g Rohprodukt.

Ausbeute: 67% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,0 (br, s, 1H, OH); 2,3 (s, 3H, CH₃); 2,75 (s, 3H, CH₃); 4,45 (s, 2H, CH₂); 6,8 - 7,3 (m, 9H), Aromaten-H) ppm.

Beispiel 55

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyridin-3-carbaldehyd



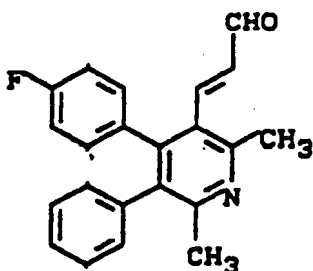
Analog Beispiel 30 erhält man aus 6,0 g (19,5 mmol) der Verbindung des Beispiels 54 nach Chromatographie über Kieselgel (Dichlormethan) 3,8 g Feststoff.

Ausbeute: 64% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,4 (s, 3H, CH₃); 2,9 (s, 3H, CH₃); 6,8 - 7,3 (m, 9H, Aromaten-H) 9,8 (s, 1H, CHO) ppm.

Beispiel 56

(E)-3-[2,6-Dimethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-phenyl-pyrid-3-yl]-prop-2-enal



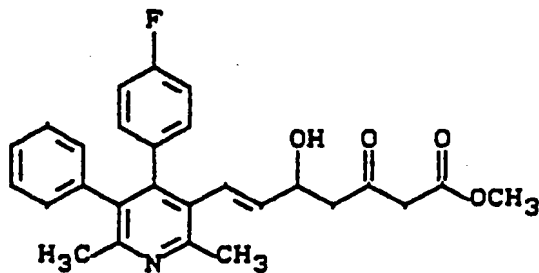
Analog Beispiel 31 erhält man aus 3,1 g (10 mmol) der Verbindung des Beispiels 55 2,0 g Rohprodukt.

Ausbeute: 60% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,4 (s, 3H, CH₃); 2,75 (s, 3H, CH₃); 6,15 (dd, 1H, CHCHO); 6,85 (d, 1H, CH); 6,9 - 7,3 (m, 9H, Aromaten-H); 9,4 (d, 1H, CHO) ppm.

Beispiel 57

Methyl-(E)-7-[2,6-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-phenyl-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



Analog Beispiel 32 erhält man aus 2,0 g (6 mmol) der Verbindung des Beispiels 56 2,4 g Rohprodukt.
 Rohausbeute: 89% der Theorie
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,3 (s, 3H, CH₃); 2,6 (s, 3H, CH₃); 2,7 (m, 2H, CH₂); 3,45 (d, 2H, CH₂); 3,75 (2s, 3H, OCH₃); 4,5 (m, 1H, CH); 5,4 (dd, 1H, CHCHO); 6,3 (2d, 1H, CH); 6,7 - 7,3 (m, 9H, Aromaten-H) ppm.

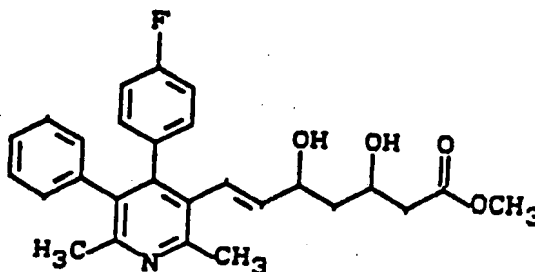
5

Beispiel 58

10 Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

15

20



26 Analog Beispiel 33 erhält man aus 2,4 g (5,3 mmol) der Verbindung des Beispiels 57 nach Chromatographie über Kieselgel (Essigester) 550 mg Produkt.
 Ausbeute: 23,1% der Theorie
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,7 (br, s, 2H, OH); 2,3 (s, 3H, CH₃); 2,4 - 2,6 (m, 2H, CH₂); 2,65 (s, 3H, CH₃); 3,7 (s, 3H, OCH₃); 4,1 (m, 1H, CHOH); 4,45 (m, 1H, CHOH); 5,4 (dd, 1H, CHCHOH); 6,3 (d, 1H, CH); 6,7 - 7,3 (m, 9H, Aromaten-H) ppm.

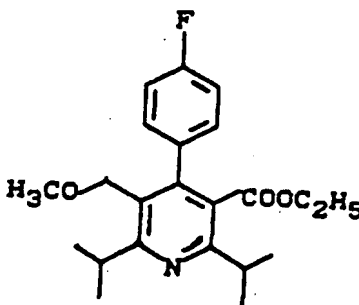
30

Beispiel 59

35 2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxymethyl-pyridin-3-carbonsäureethylester

40

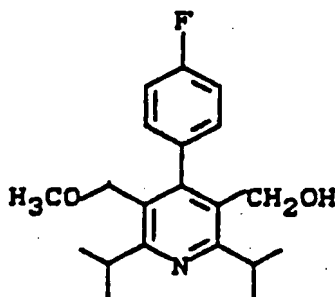
45



50 Zu 3 g (8,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoffatmosphäre 0,57 ml (9,2 mmol) Methyljodid und bei -50 °C 327 mg (10,9 mmol) 80%iges Natriumhydrid. Man rührt 2 Stunden nach und läßt dabei die Temperatur bis 25 °C ansteigen. Die Mischung wird vorsichtig mit Wasser versetzt, mehrmals mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.
 55 Ausbeute: 2,9 g (92,7% der Theorie)
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 (t, 3H); 1,3 (m, 12H); 3,05 (m, 1H); 3,21 (s, 3H); 3,38 (m, 1H); 3,96 (q, 2H); 4,1 (s, 2H); 7,08 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 60

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5-methoxymethyl-pyridin



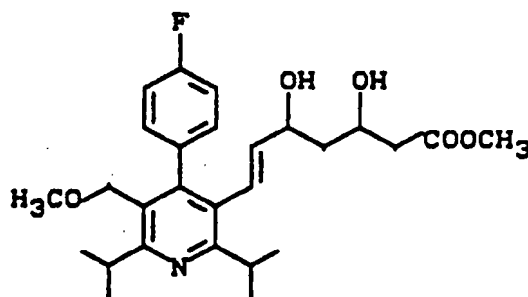
Unter Stickstoffatmosphäre werden zu 0,5 g (13,2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran bei 60 °C 2,85 g (7,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 59 gelöst in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Man erhitzt 1 Stunde zum Rückfluß, kühlt anschließend auf 0 °C ab und tropft vorsichtig 1,5 ml Wasser und 0,3 ml 15%ige Kaliumhydroxyd-Lösung zu. Es wird vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt und dieser mehrmals mit Ether ausgekocht. Die vereinigten Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 1,9 g (74,8% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (m, 12H); 3,17 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 4,02 (s, 2H); 4,35 (d, 2H); 7,12 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 61

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

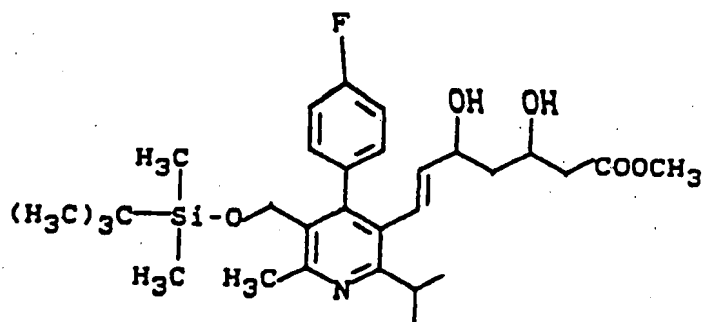


Aus der Verbindung aus Beispiel 60 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9, 10, das Beispiel 61 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (m, 6H); 1,32 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,32 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 4,08 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 5,23 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 62

Methyl-erythro-(E)-7-[5-tert.butylidimethylsilyloxymethyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

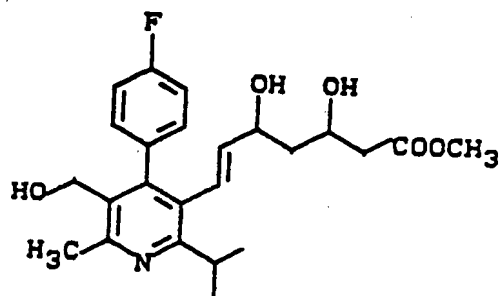


Aus der Verbindung aus Beispiel 20 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 die obige Verbindung synthetisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,82 (s, 9H); 1,22 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,65 (s, 3H); 3,28 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,29 (s, 2H); 5,22 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 63

Methyl-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-1-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

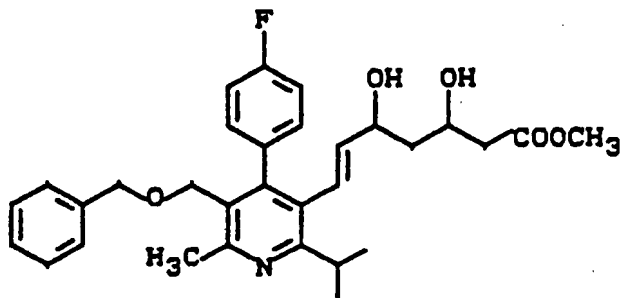


Aus der Verbindung aus Beispiel 20 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 die obige Verbindung synthetisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,22 (d, 6H); 1,30 - 1,60 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 2,69 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,41 (s, 2H); 5,25 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,11 (m, 4H) ppm.

Beispiel 64

Methyl-erythro-(E)-7-[3-benzyloxymethyl-4-(4-fluorophenyl)-1-isopropyl-6-methyl-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

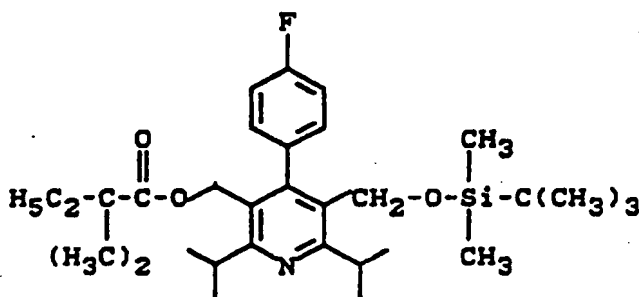


Aus der Verbindung aus Beispiel 20 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 die obige Verbindung synthetisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,63 (s, 3H); 3,30 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 4,32 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 5,20 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,0 - 7,40 (m, 9H) ppm.

Beispiel 65

3-(tert. Butyldimethylsilyloxymethyl)-2,6-diisopropyl-5-(2,2-dimethyl-butryloxymethyl)-4-(4-fluorphenyl)-pyridin



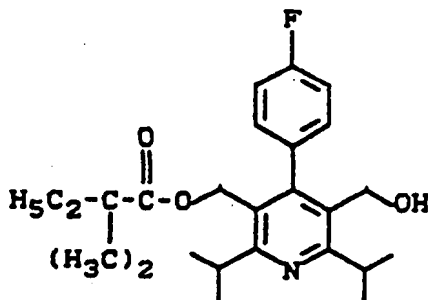
Zu 1,29 g (3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6 in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0 °C nacheinander 865 mg (3,3 mmol) Triphenylphosphin, 0,41 ml (3,3 mmol) 2,2-Dimethylbuttersäure und 0,52 ml (3,3 mmol) Azodicarbonsäurediethylester gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 1,32 g (87,4% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (s, 6H); 0,86 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,2 (s, 6H); 1,39 (m, 12H); 1,6 (q, 2H); 3,24 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,79 (s, 2H); 7,05 - 7,35 (m, 4H) ppm.

Beispiel 66

2,6-Diisopropyl-3-(2,2-dimethyl-butryloxymethyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin



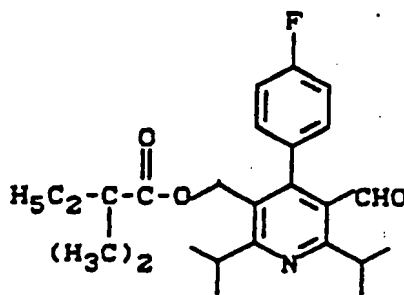
1,3 g (2,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 65 gelöst in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran werden mit 2,6 ml (2,6 mmol) einer 1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Laufmittel Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 1 g (95,2% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,71 (t, 3H); 1,02 (s, 6H); 1,21 (d, 6H); 1,25 (d, 6H); 1,43 (q, 2H); 3,09 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 4,3 (d, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,95 - 7,18 (m, 4H) ppm.

Beispiel 67

2,6-Diisopropyl-5-(2,2-dimethyl-butyryloxymethyl)-4-(4-fluorophenyl)-pyridin-3-carbaldehyd



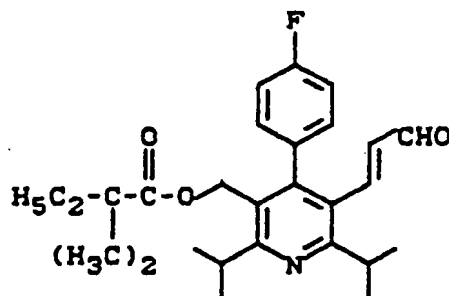
1 g (2,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 66 wird analog Beispiel 7 umgesetzt.

Ausbeute: 890 mg (86,4% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82 (t, 3H); 1,25 (s, 6H); 1,32 (m, 12H); 1,55 (q, 2H); 3,26 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,77 (s, 2H); 7,09 - 7,27 (m, 4H); 9,77 (s, 1H) ppm.

Beispiel 68

(E)-3-[2,6-Diisopropyl-5-(2,2-dimethyl-butyryloxymethyl)-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]-prop-2-enal



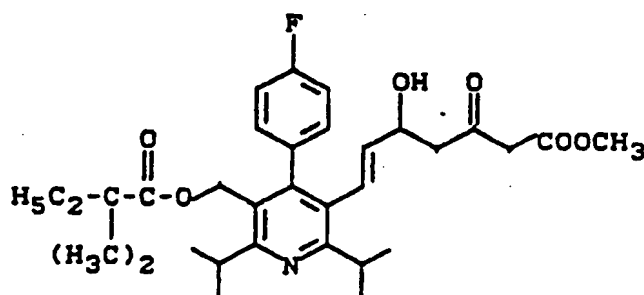
860 mg (2,1 mol) der Verbindung aus Beispiel 67 werden analog zu Beispiel 8 umgesetzt.

Ausbeute: 420 mg (45,6% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (t, 3H); 1,14 (s, 6H); 1,31 (m, 12H); 1,53 (q, 2H); 3,22 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 4,75 (s, 2H); 5,99 (dd, 1H); 7,05 - 7,29 (m, 5H); 9,4 (d, 1H) ppm.

Beispiel 69

Methyl-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-(2,2-dimethyl-butyryloxymethyl)-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



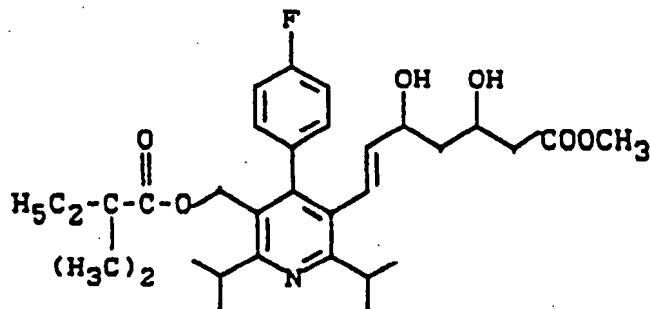
Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 54,6 mg (1,82 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran bei -5 °C 0,15 ml (1,4 mmol) Acetessigsäuremethylester in 2 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach 15 Minuten werden bei derselben Temperatur 0,89 ml (1,4 mmol) 15%iges Butyllithium in n-Hexan zugetropft und nach weiteren 15 Minuten 408 mg (1,8 mmol) trockenes Zinkbromid in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzugefügt. Man läßt noch 15 Minuten bei -5 °C nachrühren, tropft 400 mg (0,91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 68 gelöst in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zu und rührt über Nacht. Die Mischung wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether 3:7) chromatographiert.

Ausbeute: 200 mg (38,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,8 (t, 3H); 1,12 (s, 6H); 1,27 (d, 6H); 1,32 (d, 6H); 1,53 (q, 2H); 2,45 (m, 2H); 3,18 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,43 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,50 (m, 1H); 4,73 (s, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,38 (d, 1H); 7,0 - 7,10 (m, 4H) ppm.

Beispiel 70

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-(2,2-dimethyl-butyryloxymethyl)-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



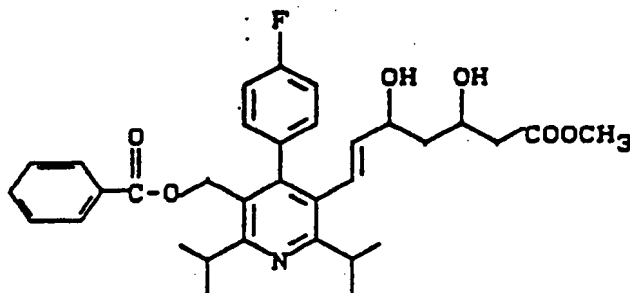
180 mg (0,32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69 werden analog Beispiel 10 umgesetzt.

Ausbeute: 138 mg (77,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81 (t, 3H); 1,12 (s, 6H); 1,28 (m, 6H); 1,40 (m, 2H); 1,53 (q, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 4,75 (s, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,0 - 7,1 (m, 4H) ppm.

Beispiel 71

Methyl-erythro-(E)-7-[5-benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

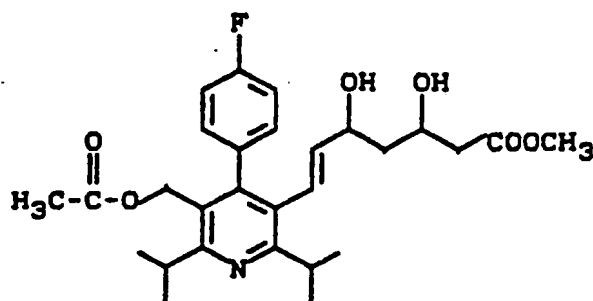


Aus der Verbindung aus Beispiel 6 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 65, 66, 67, 68, 69 und 70 die obige Verbindung synthetisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,31 (m, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 5,07 (s, 2H); 5,30 (dd, 1H); 6,32 (d, 1H); 6,90 - 7,20 (m, 4H); 7,42 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 8,02 (m, 2H) ppm.

Beispiel 72

Methyl-erythro-(E)-7-[3-acetoxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

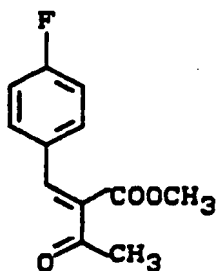


Aus der Verbindung aus Beispiel 6 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 65, 66, 67, 68, 69 und 70 die obige Verbindung synthetisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (m, 12H); 1,40 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 2,43 (m, 3H); 3,20 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,81 (s, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,0 - 7,1 (m, 4H) ppm.

Beispiel 73

(E/Z)-3-Carboxymethyl-4-(4-fluorphenyl)but-3-en-2-on



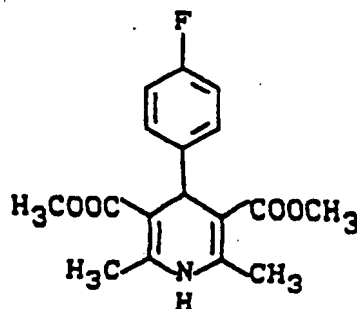
62 g (0,5 mol) 4-Fluorbenzaldehyd und 53,9 ml (0,5 mol) Acetessigsäuremethylester werden in 300 ml Isopropanol vorgelegt, mit einem Gemisch aus 2,81 ml (28 mmol) Piperidin und 1,66 ml (29 mmol) Essigsäure in 40 ml Isopropanol versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Kp 0,5 mm: 138 °C

Ausbeute: 50,5 g (45,5% der Theorie)

Beispiel 74

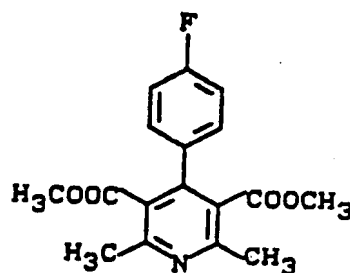
1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester



33,3 g (0,15 mol) der Verbindung aus Beispiel 73 werden mit 17,3 g (0,15 mol) 3-Aminocrotonsäuremethylester in 150 ml Ethanol 4 h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wird auf 0 °C abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit wenig Petrolether nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet.
 15 Ausbeute: 32 g (66,8% der Theorie)
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,33 (s, 6H); 3,65 (s, 6H); 4,99 (s, 1H); 5,77 (s, 1H); 6,89 (m, 2H); 7,22 (m, 2H) ppm.

20 Beispiel 75

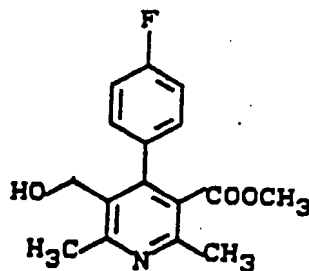
2,6-Dimethyl-4-(4-fluorophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester



32 g (0,1 mol) der Verbindung aus Beispiel 74 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.
 Ausbeute: 27,2 g (87% der Theorie)
 40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,59 (s, 6H); 3,56 (s, 6H); 7,08 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 76

45 2,6-Dimethyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxy-methyl-pyridin-3-carbonsäuremethylester

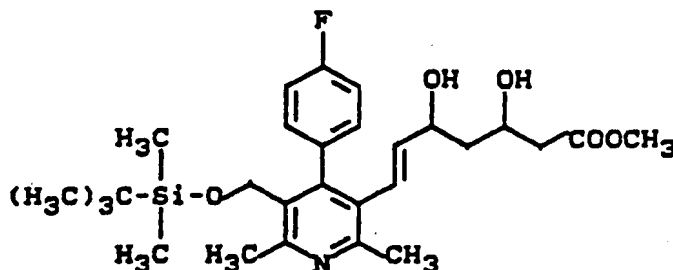


Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 14,9 g (47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 75 in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -10°C bis -5°C 40,3 ml (141 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Nach Abkühlen auf 0°C tropft man vorsichtig 150 ml Wasser hinzu und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand kristallisiert mit Ether/Petrolether. Nach Trocknen im Exsikkator erhält man 7,5 g Substanz (55,2% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,52 (s, 3H); 2,7 (s, 3H); 3,52 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 7,05 - 7,3 (m, 4H) ppm.

Beispiel 77

Methyl-erythro-(E)-7-[5-tert.butyldimethylsilyloxymethyl-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

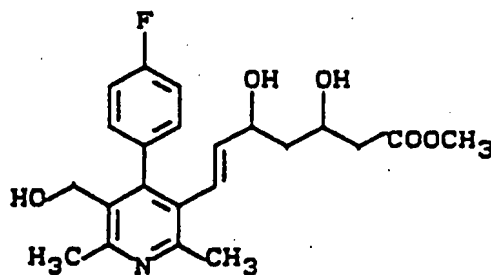


Aus der Verbindung aus Beispiel 76 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 77 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,01 (s, 6H); 0,92 (s, 9H); 1,40 (m, 2H); 2,49 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (s, 2H); 4,38 (m, 1H); 5,42 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,10 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 78

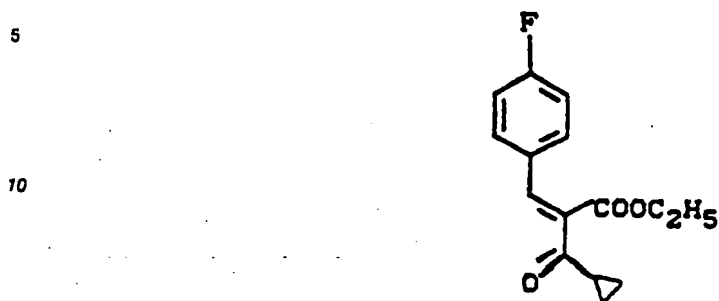
Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



Aus der Verbindung aus Beispiel 77 wurde analog Beispiel 11 das Beispiel 78 hergestellt.

Beispiel 79

(E/Z)-2-Carboxyethyl-1-cyclopropyl-3-(4-fluorophenyl)-2-prop-en-1-on



15 39 g (0,25 mol) Cyclopropylcarbonylessigsäureethylester und 31 g (0,25 mol) 4-Fluorbenzaldehyd werden in 150 ml trockenem Isopropanol vorgelegt und mit einem Gemisch aus 1,4 ml (14 mmol) Piperidin und 0,83 ml (14,5 mmol) Essigsäure in 20 ml Isopropanol versetzt. Man rührt 48 Stunden bei Raumtemperatur, engt im Vakuum ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum.

20 Kp 0,5 mm: 140 °C

Ausbeute: 52,3 g (79,8% der Theorie)

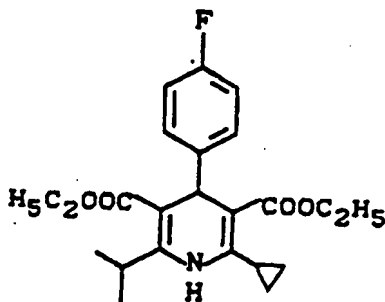
Beispiel 80

25

1,4-Dihydro-2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

30

35



40

39,3 g (0,15 mol) der Verbindung aus Beispiel 79 und 23,6 g (0,15 mol) 3-Amino-4-methyl-pent-2-ensäureethylester werden in 150 ml Ethylenglykol über Nacht unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen dreimal mit 10%iger Salzsäure, je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Den Rückstand verrührt man mit Petrolether/Ether, saugt ab und trocknet im Exsikkator.

45

Ausbeute: 22,8 g (37,8% der Theorie)

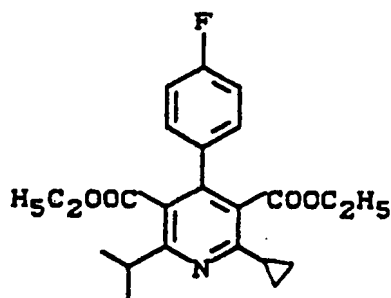
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,65 (m, 2H); 1,03 (m, 2H); 1,15 (m, 13H); 2,78 (m, 1H); 4,15 (m, 4H); 5,03 (s, 1H); 5,72 (s, 1H); 6,90 (m, 2H); 7,22 (m, 2H) ppm.

50

Beispiel 81

55

2-Cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester



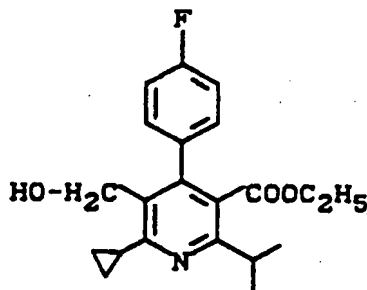
19,1 g (47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 80 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 9,8 g (52,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 (m, 8H); 1,25 (m, 8H); 2,09 (m, 1H); 3,06 (m, 1H); 4,02 (m, 4H); 7,06 (m, 2H); 7,26 (m, 2H) ppm.

Beispiel 82

6-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-isopropyl-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



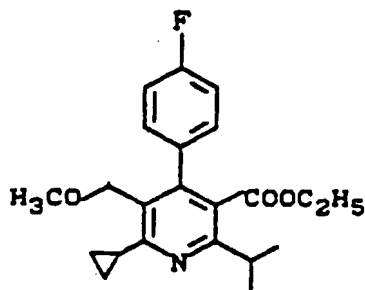
6 g (15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 81 werden analog Beispiel 4 umgesetzt.

Ausbeute: 3,1 g (57,9% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 (t, 3H); 1,03 (m, 2H); 1,22 (m, 8H); 2,38 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 4,0 (q, 2H); 4,58 (s, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 83

6-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-5-methoxymethyl-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



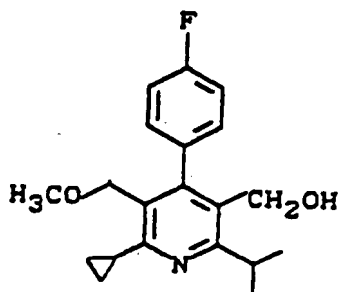
2,9 g (8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 82 werden analog Beispiel 59 umgesetzt.

Ausbeute: 2 g (67,4% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (t, 3H); 0,98 (m, 2H); 1,22 (d, 6H); 1,24 (m, 2H); 2,32 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,97 (q, 2H); 4,25 (s, 2H); 7,08 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 84

6-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-methyl-2-isopropyl-5-methoxymethyl-pyridin



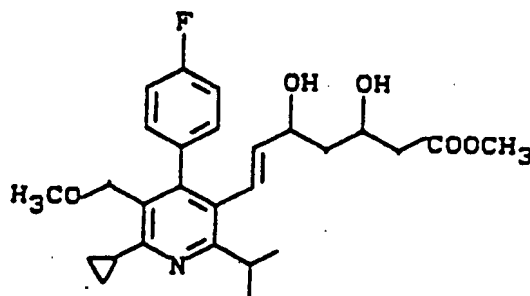
Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 1,9 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 83 in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran 44,3 ml (15 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol, rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und 1 Stunde unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 0 °C tropft man vorsichtig 50 ml Wasser hinzu und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die Essigesterphasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 1,6 g (97% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,89 (m, 2H); 1,17 (d, 6H); 1,19 (m, 2H); 2,20 (s, 1H); 3,13 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 4,07 (s, 2H); 4,26 (s, 2H); 7,05 (m, 2H); 7,16 (m, 2H) ppm.

Beispiel 85

Methyl-erythro-(E)-7-[6-cyclopropyl-2-isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

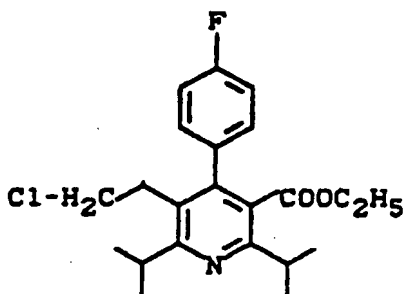


Aus der Verbindung aus Beispiel 84 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 85 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (m, 2H); 1,17 (m, 6H); 1,22 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,44 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,23 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 4,28 (m, 1H); 5,22 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 86

5-Chlormethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



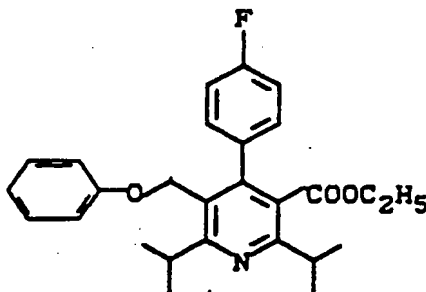
5 g (13,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 gelöst in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran werden bei -5 °C nacheinander mit 1,69 ml (20,9 mmol) Pyridin und 1,5 ml (20,9 mmol) Thionylchlorid versetzt und 15 Minuten bei derselben Temperatur gerührt. Die Mischung wird mit Essigester verdünnt, mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (Kieselgel 70 bis 230 mesh, in Petrolether/Essigester 95:5) chromatographiert.

Ausbeute: 3,2 g (65,2% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (t, 3H); 1,30 (d, 6H); 1,35 (d, 6H); 3,05 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,98 (q, 2H); 4,38 (s, 2H); 7,13 (m, 2H); 7,31 (m, 2H) ppm.

Beispiel 87

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenoxyethylpyridin-3-carbonsäure-ethylester



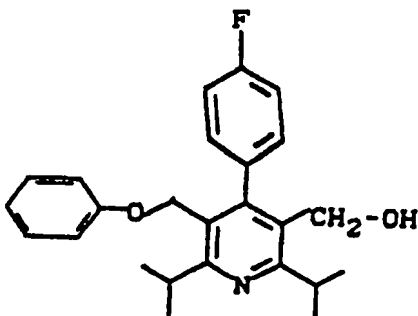
Zu einer Lösung von 2,11 g (18,2 mmol) Natriumphenolat in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man bei 0 °C 3,22 g (9,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 86 gelöst in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran und kocht 4 Tage am Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 150 ml Wasser verdünnt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Petrolether/Essigester 95:5) chromatographiert.

Ausbeute: 3,2 g (80,8% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 (t, 3H); 1,3 (d, 6H); 1,33 (d, 6H); 3,1 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 4,0 (q, 2H); 4,7 (s, 2H); 6,78 - 7,31 (m, 9H) ppm.

Beispiel 88

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-3-phenoxy-methyl-pyridin

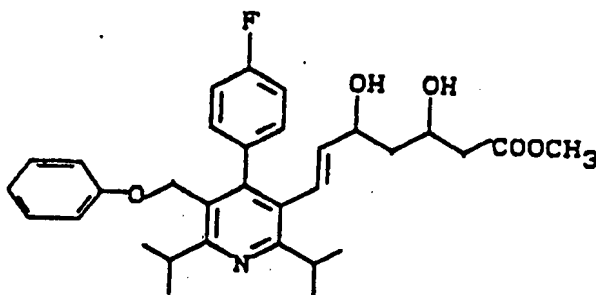


3,25 g (7,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 87 werden analog Beispiel 60 umgesetzt.
Ausbeute: 2,75 g (93,2% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,35 (m, 12H); 3,30 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 4,42 (d, 2H); 4,62 (s, 2H); 6,75 - 7,30 (m, 9H) ppm.

Beispiel 89

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-phenoxy-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

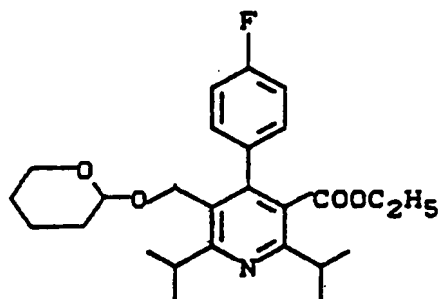


Aus der Verbindung aus Beispiel 88 wurde, in Analogie zu den Beispielen 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 89 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (m, 6H); 1,31 (d, 6H); 1,43 (m, 2H); 2,41 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,65 (s, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,75 - 7,30 (m, 9H) ppm.

Beispiel 90

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



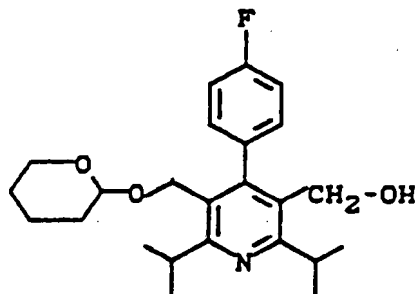
Zu einer Lösung von 5,36 g (14,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 100 ml trockenem Dichlormethan gibt man 1,88 g (22,4 mmol) Dihydropyran und 0,525 g (1,49 mmol) Pyridinium-p-toluolsulfonat und kocht 48 Stunden am Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und mehrmals mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Dichlormethan) chromatographiert.

Ausbeute: 4,4 g (66,7% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (t, 3H); 1,31 (m, 12H); 1,40 - 1,80 (m, 6H); 3,05 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,61 (m, 1H); 3,98 (q, 2H); 4,05 (d, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,55 (d, 1H); 7,05 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 91

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-pyridin



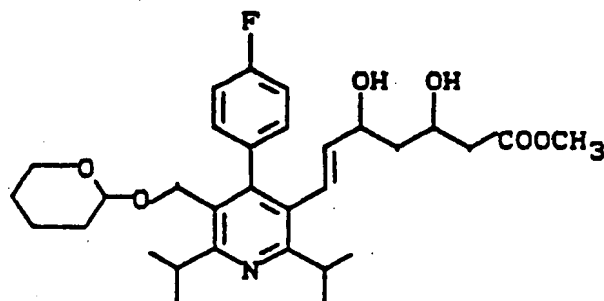
4,4 g (9,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 90 werden analog Beispiel 60 umgesetzt.

Ausbeute: 2,5 g (63,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,32 (m, 12H); 1,40 - 1,80 (m, 6H); 3,40 (m, 3H); 3,57 (m, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,35 (m, 3H); 4,5 (d, 1H); 7,11 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 92

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

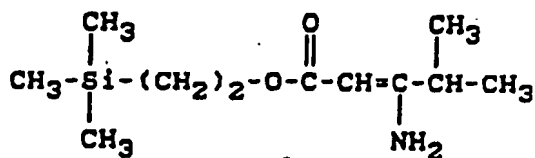


Aus der Verbindung aus Beispiel 91 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 92 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,20 - 1,80 (m, 20H); 2,43 (m, 2H); 3,32 (m, 1H); 3,41 (m, 2H); 3,58 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,98 (d, 1H); 4,08 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,54 (d, 1H); 5,28 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,10 (m, 4H) ppm.

Beispiel 93

3-Amino-4-methyl-pent-2-en-säure-2-(trimethylsilyl)-ethylester



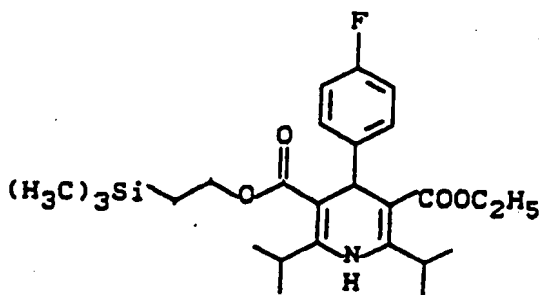
Zu 150 g (0,65 Mol) Isobutyryl-essigsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester in 700 ml Toluol werden 3 g p-Toluolsulfonsäure gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur mit Ammoniak-Gas gesättigt. Man läßt über Nacht stehen und kocht anschließend 8 Stunden am Rückfluß, wobei ständig Ammoniak-Gas eingeleitet wird. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird filtriert, die Toluol-Lösung mehrmals mit Wasser extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet.

Ausbeute: 134 g (90% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,21 (s, 9H); 1,15 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 2,48 (m, 1H); 4,31 (m, 2H); 4,71 (s, 1H) ppm.

Beispiel 94

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-5-ethyl-3-(2-trimethylsilyl)-ethylester



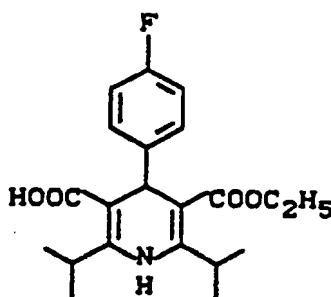
Zu einer Lösung von 45,8 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 93 in 100 ml Ethylenglykol werden 52,7 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 1 gegeben und über Nacht am Rückfluß gekocht. Die Mischung wird abgekühlt, mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und erneut 30 Minuten auf 100 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mehrmals mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die organische Phase wird anschließend je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Dichlormethan) chromatographiert.

Ausbeute: 39,2 g (41,3% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (s, 9H); 0,95 (m, 2H); 1,18 (m, 12H); 1,22 (t, 3H); 4,10 (m, 6H); 4,97 (s, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,85 (m, 2H); 7,18 (m, 2H) ppm.

Beispiel 95

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester



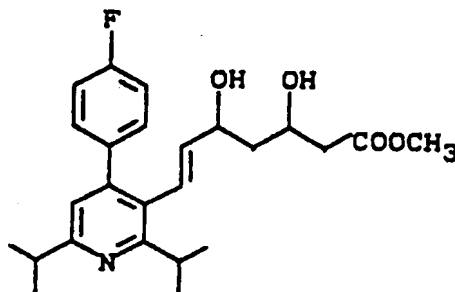
Zu einer Lösung von 38,9 g (81,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 94 in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 83,3 ml (83,3 mmol) einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran gegeben und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand in Ether aufgenommen, je dreimal mit verdünnter Natronlauge und verdünnter Schwefelsäure gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und erneut im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 29 g (94,5 % der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 - 1,3 (m, 15H); 4,02 (q, 2H); 4,08 (m 2H); 4,18 (m, 1H); 4,89 (s, 1H); 7,03 (m, 2H); 7,12 (m, 2H) ppm.

Beispiel 96

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

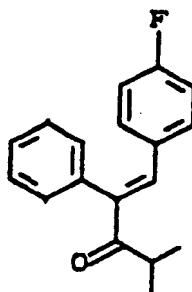


Aus der Verbindung aus Beispiel 95 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 27, 3, 29, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 96 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (m, 12H); 1,50 (m, 2H); 2,47 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,13 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 5,31 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,05 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 97

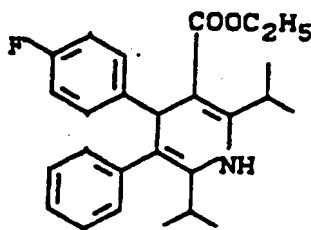
1-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-2-phenyl-penten-3-on



Zu 24,8 g (0,2 mol) 4-Fluorbenzaldehyd und 32,4 g (0,2 mol) Benzyl-isopropylketon in 150 ml Toluol werden 0,9 ml Piperidin gegeben und die Mischung über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mehrmals mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum bei 0,1 mbar bis 150 °C Badtemperatur andestilliert und man erhält 43,8 g Rohprodukt im Destillationsrückstand.
Ausbeute: 81% der Theorie

Beispiel 98

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyridin-3-carbonsäure-ethylester



Zu 13,45 g (50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 97 und 17,4 g (100 ml) 3-Amino-4-methyl-pent-2-ensäure-ethylester in 80 ml Ethylenglykol werden 2,86 ml (50 mmol) Eisessig gegeben und die Mischung über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mehrmals mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nach Extrahieren mit 10%iger Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die organische Phase erneut getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether) chromatographiert.

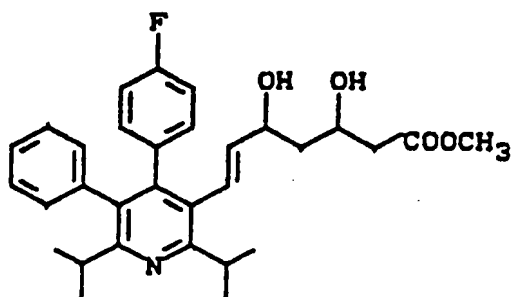
Ausbeute: 2,3 g (11,3% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,1 (m, 9H); 1,25 (m, 6H); 2,70 (m, 1H); 3,90 - 4,40 (m, 3H); 4,55 (s, 1H); 5,75 (s, 1H);

6,80 - 7,30 (m, 9H) ppm.

Beispiel 99

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

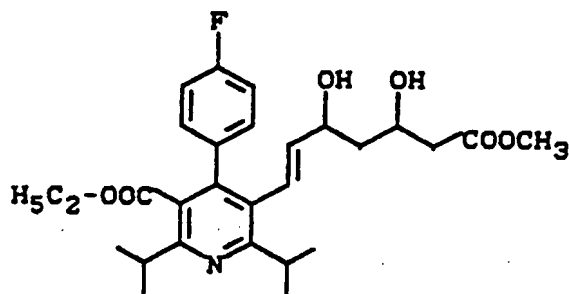


Aus der Verbindung aus Beispiel 98 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 3, 29, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 99 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,18 (d, 6H); 1,32 (m, 6H); 1,42 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,70 (d, 1H); 2,88 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,48 (d, 1H); 3,71 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 5,30 (dd, 1H); 6,39 (d, 1H); 6,70 - 7,20 (m, 9H) ppm.

Beispiel 100

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-carboxyethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

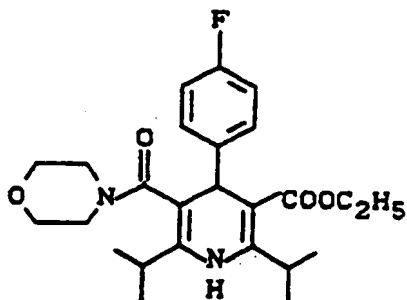


Aus der Verbindung aus Beispiel 4 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 69 und 10 das Beispiel 100 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (t, 3H); 1,25 (m, 6H); 1,32 (d, 6H); 1,45 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,98 (q, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 5,29 (dd, 1H); 6,38 (d, 1H); 7,02 (m, 2H); 7,12 (m, 2H) ppm.

Beispiel 101

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-morpholinocarbonyl-pyridin-3-carbonsäureethylester



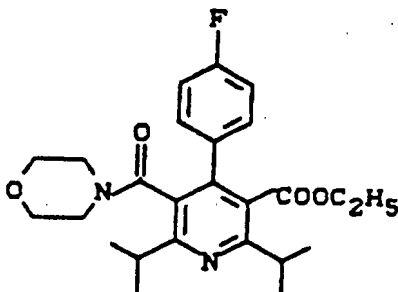
Zu 1,875 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 95 gelöst in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoffatmosphäre 1,05 g (6,5 mmol) N,N-Carbonylimidazol und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wird 30 Minuten am Rückfluß gekocht, mit einer Lösung von 0,87 ml (10 mmol) Morpholin in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt und weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit 1 N Salzsäure, 1 N Natronlauge und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der kristalline Rückstand im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 1,96 g (88% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,0 - 1,28 (m, 15H); 3,20 - 4,40 (komplexer Bereich, 12H); 4,70 (s, 1H); 5,50 (s, 1H); 6,90 (m, 2H); 7,20 (m, 2H) ppm.

Beispiel 102

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-5-morpholid



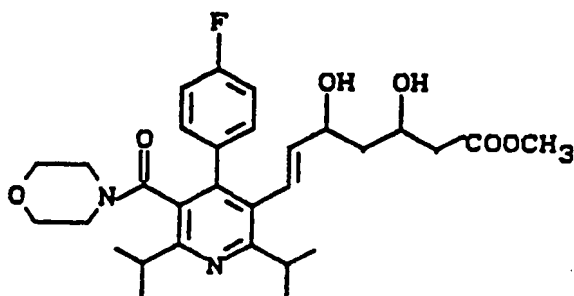
9 g (21,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 101 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 7,6 g (80% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H); 1,25 (m, 6H); 1,35 (m, 6H); 2,70 - 3,80 (komplexer Bereich, 10H); 4,0 (m, 2H); 7,0 - 7,50 (m, 4H) ppm.

Beispiel 103

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-morpholinocarbonyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

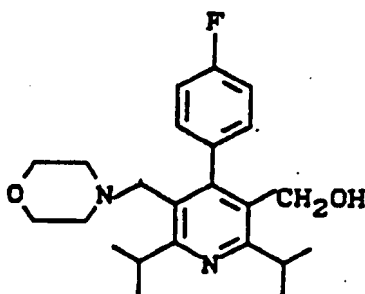


Aus der Verbindung aus Beispiel 102 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 29, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 103 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 - 1,50 (komplexer Bereich, 14H); 2,40 (m, 2H); 2,80 - 3,65 (komplexer Bereich, 10H); 3,75 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 5,25 (m, 1H); 6,45 (dd, 1H); 6,95 - 7,50 (m, 4H) ppm.

Beispiel 104

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5-morpholinomethyl-pyridin



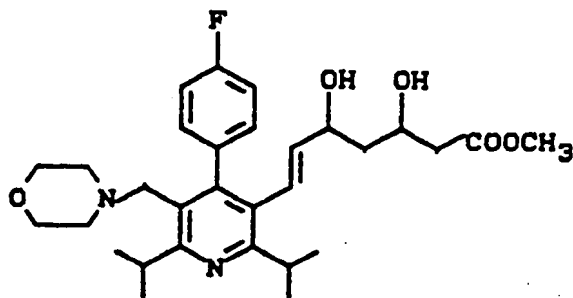
Zu 1,37 g (3,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 102 gelöst in 30 ml trockenem Toluol gibt man unter Stickstoffatmosphäre bei - 78 °C 20,6 ml (31 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1 m in Toluol) und rührt 1 Stunde bei derselben Temperatur. Anschließend wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Mischung unter Eiskühlung mit 20%iger Kaliumhydroxyd-Lösung hydrolysiert und mehrmals mit Toluol extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 1,04 g (87% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (d, 6H); 1,32 (d, 6H); 2,15 (m, 4H); 3,18 (s, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,52 (m, 4H); 4,32 (d, 2H); 7,05 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 105

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-morpholinomethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

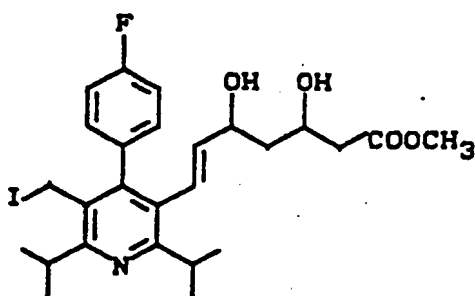


Aus der Verbindung aus Beispiel 104 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 105 hergestellt.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (m, 12H); 1,40 (m, 2H); 2,20 (m, 4H); 2,45 (m, 2H); 3,20 (s, 2H); 3,30 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 3,75 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 5,30 (dd, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

20 Beispiel 106

Methyl-erythro-(E)-7-(2,6-diisopropyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-iodomethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



80 mg (0,1514 mmol) der Verbindung aus Beispiel 105 werden in 5 ml Methyljodid gelöst, 3 Stunden auf 30 °C und über Nacht bei 80 °C unter Lichtausschuß gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt und im Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 120 mg Rohprodukt.

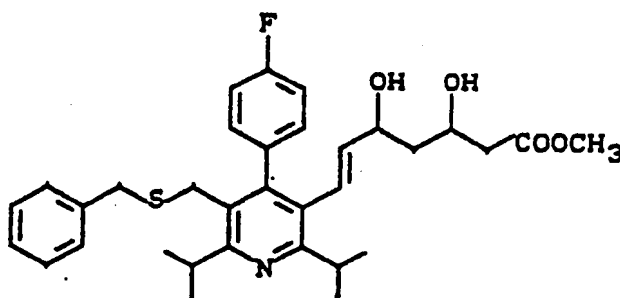
40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,20 - 1,70 (komplexer Bereich, 14H); 2,45 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,20 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 5,30 (dd, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,0 - 7,25 (m, 4H) ppm.

45 Beispiel 107

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-benzylthio-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

50

55



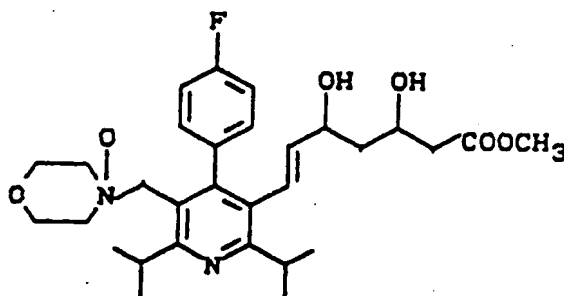
Zu 90 mg (0,158 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106 gelöst in 2 ml trockenem Dichlormethan gibt man unter Stickstoffatmosphäre hintereinander 22,3 μ l (0,19 mmol) Benzylmercaptan, 32,7 μ l (0,237 mmol) Triethylamin und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Mischung wird mit Dichlormethan verdünnt und mehrmals mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum, wird der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether 1:1) chromatographiert.

Ausbeute: 20 mg (22,4 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,23 (m, 12H); 1,4 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,28 (s, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 5,25 (dd, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,90 - 7,28 (m, 9H) ppm.

Beispiel 108

4-{{[5-(3,5-dihydroxy-6-methoxycarbonylhex-1-enyl)-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]methylmorpholinoxid}



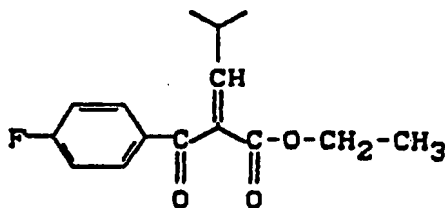
Zu 80 mg (0,1515 mmol) der Verbindung aus Beispiel 105 gelöst in 3 ml trockenem Dichlormethan gibt man 52 g (0,303 mmol) m-Chlorperbenzoesäure und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Die Mischung wird nacheinander mit Kallumjodid-Lösung, Natriumthiosulfat-Lösung und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 60 mg (73% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,10 - 1,55 (komplexer Bereich, 14H); 2,45 (m, 2H); 2,70 - 3,70 (komplexer Bereich, 10H); 3,75 (s, 3H); 4,0 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 5,25 (dd, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,0 - 7,30 (m, 4H) ppm.

Beispiel 109

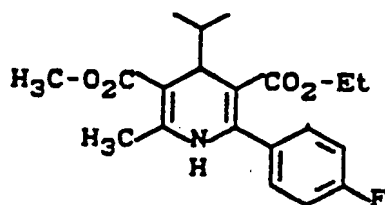
2-(4-Fluorbenzyl)-4-methyl-pent-2-en-carbonsäureethylester



Eine Lösung von 210 g (1 mol) 4-Fluorbenzoylessigsäureethylester und 144 g (2 mol) 2-Methylpropanal wird in 100 ml Isopropanol mit 7 ml Piperidin und 5 ml Essigsäure über Nacht bei 50 °C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz bei ca. 15 Torr eingeeengt und das Rohprodukt (270 g, ca. 85%ig) ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 110

3-Ethoxycarbonyl-2-(4-Fluorphenyl)-1,4-dihydro-4-isopropyl-6-methyl-5-methoxycarbonyl-pyridin

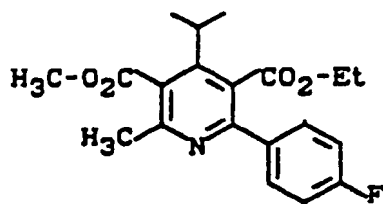


62,9 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 109 und 21,9 g (0,19 mol) 3-Amino-crotonsäuremethylester werden in 200 ml Ethylenglykol über Nacht am Rückfluß gekocht. Man extrahiert dreimal mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und engt zur Trockene ein. Der Rückstand (65 g) wird in zwei Portionen an je 750 g Kieselgel (230 - 400 mesh) in einer Säule (7,5 cm ø) mit Petrolether/Essigester 10:1 → 5:1 chromatographiert.

Ausbeute: 21,5 g (31%) gelbe Kristalle
Schmp. : 109 °C

Beispiel 111

3-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-pyridin

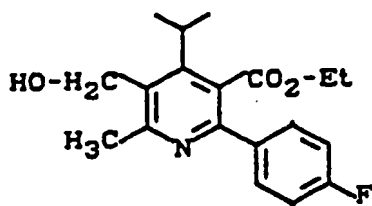


Analog Beispiel 3 wurde aus 14,9 g (14,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 110 das Beispiel 111 hergestellt.

Ausbeute: 15,2 g (102%) Rohprodukt, farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (t, 3H, CH₂CH₃); 1,33 (d, 6H, CH(CH₃)₂); 2,55 (s, 3H, 6-CH₃); 3,15 (sept, 1H, CH(CH₃)₂); 3,95 (s, 3H, O-CH₃); 4,08 (q, 2H, CH₂-CH₃); 7,1 (m, 2H, 3'-H); 7,55 (m, 2H, 2'-H); ppm.

Beispiel 112

3-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4-isopropyl-6-methyl-pyridin



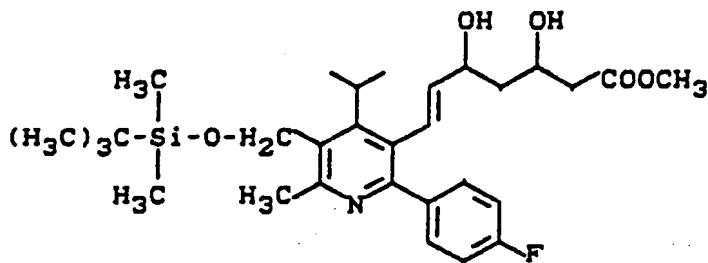
Analog Beispiel 4 wurde aus 10 g (27,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 111 das Beispiel 112 hergestellt.

Ausbeute: 4,53 g (49% der Theorie) gelbliche Kristalle

Schmp. : 113 °C

Beispiel 113

Methyl-erythro-(E)-7-[5-tert.butylidimethyl-silyloxymethyl-2(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



Aus der Verbindung des Beispiels 112 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 113 hergestellt.

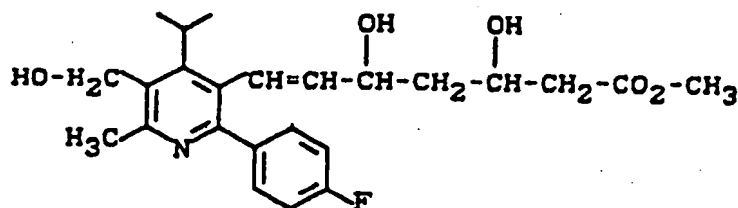
Man erhielt einen farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,2 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 9,13 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1,3 (m, 8H, CH(CH₃)₂ + CH(OH)-CH₂-CH(OH)); 2,4 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,85 (s, 3H, 6'-CH₃); 3,1 (b, 1H, OH); 3,65 (b, 1H, OH); 3,7 (s, 3H, O-CH₃); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,35 (m, 1H, CH-OH); 4,8 (s, 2H, 5'-CH₂); 5,15 (dd, 1H, 6-H); 6,7 (d, 1H, 7-H); 7,0 (m, 2H, 3'-H); 7,35 (m, 2H, 2'-H) ppm.

Beispiel 114

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-

6-enoat

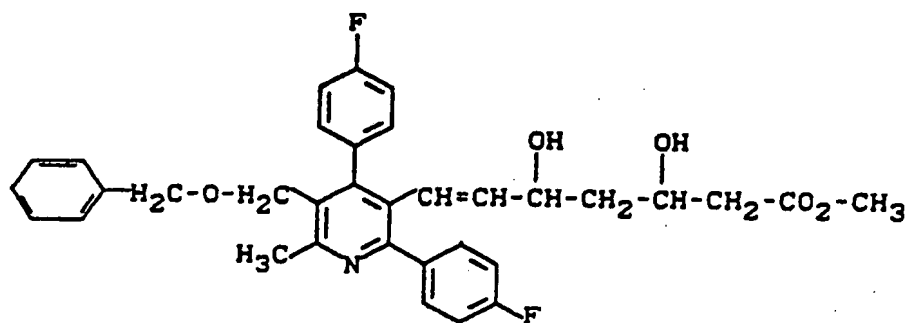


223 g (0,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 113 werden in 5 ml Methanol mit 0,5 ml 1 N Salzsäure 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Einengen und Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel 230-400 mesh, \varnothing 2 cm, Chloroform/Methanol 10:1 ergeben 100 mg (57% der Theorie) farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 - 1,45 (m, 8H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{OH})$); 2,4 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 2,7 (s, 3H, 6'- CH_3); 3,1 (b, 1H, OH); 3,6 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + OH); 3,7 (s, 3H, O- CH_3); 4,1 (m, 1H, CHOH); 4,35 (m, 1H, CHOH); 4,88 (s, 2H, 5'- CH_2); 5,18 (dd, 1H, 6'-H); 6,7 (d, 1H, 7-H); 7,03 (m, 2H, 3'-H); 7,38 (m, 2H, 2'-H) ppm.

Beispiel 115

Methyl-erythro-(E)-7-[5-benzyloxymethyl-2-(4-fluorophenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

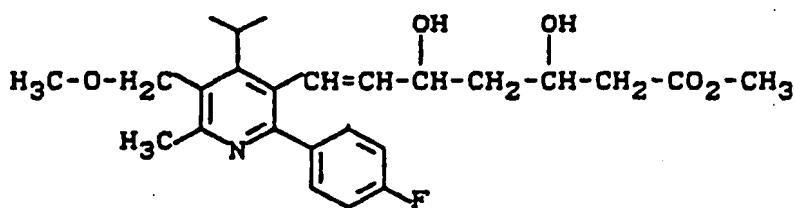


Aus der Verbindung des Beispiels 112 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 12, 6, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 115 hergestellt. Man erhielt einen farblosen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 - 1,45 (m, 8H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{OH})$); 2,4 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 2,6 (s, 3H, 6'- CH_3); 3,05 (b, 1H, OH); 3,5 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + OH); 3,72 (s, 3H, O- CH_3); 4,1 (m, 1H, CHOH); 4,35 (m, 1H, CHOH); 4,62 (s, 2H, O- CH_2); 4,66 (s, 2H, OCH₂); 5,15 (dd, 7H, 6-H); 6,2 (d, 1H, 7-H); 7,12 (m, 2H, 3'-H); 7,3 - 7,45 (m, 7H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 116

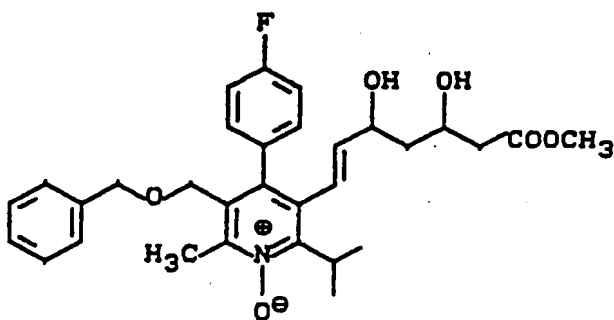
Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorophenyl)-4-isopropyl-5-methoxymethyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



Aus der Verbindung des Beispiels 112 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 59, 6, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 116 hergestellt. Man erhielt einen farblosen Schaum.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 - 1,45 (m, 8H, CH(CH₃)₂ + CH(OH)-CH₂-CH(OH)); 2,4 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,63 (s, 3H, 66'-CH₃); 3,15 (b, 1H, OH); 3,5 (m, 4H, O-CH₃ + CH(CH₃)₂); 3,62 (b, 1H, OH); 3,71 (s, 3H, COOCH₃); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,35 (m, 1H, CH-OH); 4,55 (s, 2H, O-CH₂); 5,15 (dd, 1H, 6-H); 6,65 (d, 1H, 7-H); 7,0 (m, 2H, 3''-H); 7,35 (m, 2H, 2''-H) ppm.

Beispiel 117

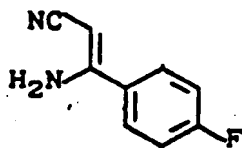
3-Benzoyloxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-(methyl-erythro-(E)-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat-7-yl)-pyridin-N-oxid



208,4 mg (0,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64 gelöst in 10 ml Dichlormethan werden mit 863 mg (4 mmol) 80 %iger meta-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Dichlormethan/Methanol 96:4) chromatographiert.
 Ausbeute: 107 mg (50% der Theorie)
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,20 - 1,60 (m, 2H); 1,45 (d, 6H); 2,40 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 3,62 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,12 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 5,23 (dd, 1H); 6,28 (d, 1H); 7,00 - 7,40 (m, 9H) ppm.

Beispiel 118

3-Amino-4'-fluor-zimtsäurenitril



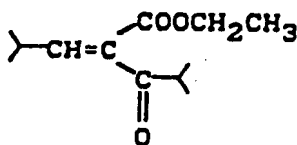
5

Zu einer Suspension von 30 g (1 mol) Natriumhydrid in 300 ml p.a. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 41 g (1 mol) Acetonitril, 135 g (1,1 mol) 4-Fluorbenzonitril und 7,4 g (0,1 mol) tert.-Butanol in 300 ml Tetrahydrofuran zu und erhitzt auf ca. 30 °C, bis die Reaktion anspringt. Unter externem Kühlen wird der Rest bei 35 - 40 °C zugetropft und anschließend 30 min unter Rückfluß gekocht. Dann werden vorsichtig 500 ml Wasser zugetropft, die wäßrige Phase zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels bleibt ein Kristallbrei, der mit Ether verrührt und abgesaugt wird (65,1 g). Das Filtrat wird zur Trockene einrotiert, mit Toluol über 300 g Kieselgel filtriert und wie oben aus Ether kristallisiert (46,3 g). Ausbeute: 111,4 g (69% der Theorie) farblose Kristalle Schmp.: 108 °C

20 Beispiel 119

E/Z-4-Methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-hept-4-en-3-on

25



30

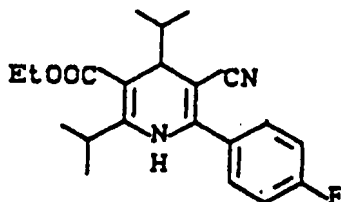
158 g (1 mol) Isobutyrylessigsäureethylester, 108 g (1,5 mol) Isobutyraldehyd, 8,75 ml Piperidin und 6,25 ml Essigsäure werden in 400 ml Isopropanol 20 h bei 50 °C gerührt. Man zieht im Wasserstrahlvakuum flüchtige Komponenten ab und destilliert anschließend im Hochvakuum. Ausbeute: 145 g (68 % der Theorie) farbl. Öl, Kp = 60 °C, 0,2 mbar

35

40 Beispiel 120

3-Cyano-5-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-4,6-diisopropyl-pyridin

45



50

26,7 g (165 mmol) der Verbindung aus Beispiel 118 und 35 g (165 mmol) E/Z-4-Ethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-hept-4-en-3-on aus Beispiel 130 werden 4 h bei 200 °C Badtemperatur erhitzt. Dann gibt man weitere 17 g (80 mmol) der letzten Komponente zu und erhitzt über Nacht. Der Rückstand wird mit 3 l Toluol/Petrolether (1:1), 3 l Toluol und 2 l Toluol/Essigester (10:1) über 450 g Kieselgel (230-400 mesh)

55

vorgereinigt. Aus dem eingeeengten Filtrat kristallisieren aus Ether 5,7 g (9,7%) gelbliche Kristalle (Schmp.: 140 °C). Das Filtrat wird nochmal an 750 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester (10:1) chromatographiert. Man erhält zwei Zonen:

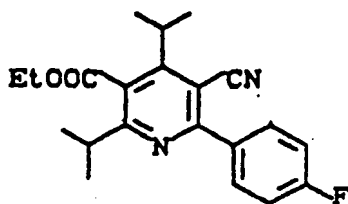
1. 7,4 g (12,5%) farblose Kristalle vom Schmp.: 141 °C (aus Ether/Petrolether) und als Nebenprodukt
2. 3,5-Bis-cyano-2,6-bis-4-fluorphenyl-1,4-dihydro-4-isopropyl-pyridin [2,2 g (3,7%) gelbliche Kristalle vom Schmp.: 227 - 228 °C, aus Ether/Petrolether].

Gesamtausbeute: 13,1 g (22% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (d, 3H); 1,02 (d, 3H); 1,2 (m, 6H); 1,3 (t, 3H); 1,8 (m, 1H); 3,6 (d, 1H); 4,2 (m, 2H); 6,15 (b, 1H); 7,2 (t, 2H); 7,53 (m, 2H) ppm.

Beispiel 121

3-Cyano-5-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-pyridin



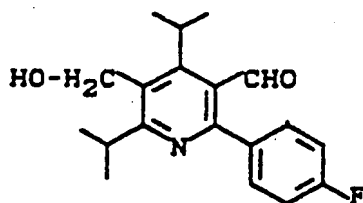
Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 3 aus 16,0 g (45 mmol) der Verbindung aus Beispiel 120.

Ausbeute: 14,5 g (91% der Theorie)

Schmp.: 82 °C

Beispiel 122

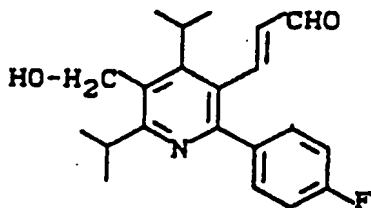
2-(4-Fluorphenyl)-3-formyl-5-hydroxymethyl-4,6-diisopropyl-pyridin



Zu einer Lösung von 14,5 g (41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 121 in 320 ml Toluol p.a. tropft man unter Argon bei -78 °C bis -75 °C 110 ml (165 mmol) einer 1,5 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, rührt 2 h bei dieser Temperatur und anschließend 1 h bei -20 °C. Dann werden 350 ml Wasser und 250 ml Essigester zugegeben, mit Kieselgur abgesaugt, mit Essigester nachgewaschen und die wäßrige Phase mit 300 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographie an 500 g Kieselgel (230-400 mesh) mit Petrolether/Essigester (5:1) und Umkristallisation aus Ether/Petrolether ergibt 5,4 g (42% der Theorie) gelbliche Kristalle vom Schmp.: 147 °C.

Beispiel 123

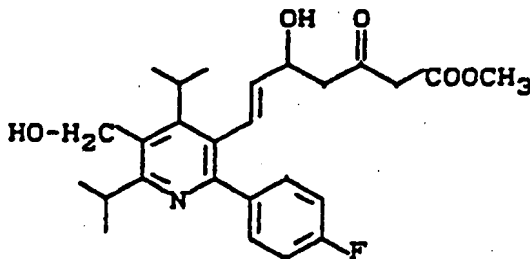
(E) -3-[2-(4-Fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-prop-2-enal



Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 8 aus 200 mg (6,6 mmol) 80%igem Natriumhydrid, 0,86 g (3,3 mmol) Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat und 0,94 g (3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 122. Ausbeute: 0,46 g (45% der Theorie) Schmp.: 210 °C

Beispiel 124

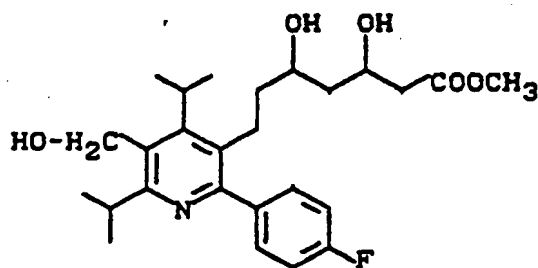
Methyl-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



Zu einer Suspension von 0,15 g (5 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 6,5 ml Tetrahydrofuran p.a. tropft man bei 0 °C - 5 °C unter Argon 0,5 ml (4,5 mmol) Acetessigsäuremethylester. Nach jeweils 15 min. werden bei 0 °C zuerst innerhalb 10 min 3,65 ml (6 mmol) 15%iges Butyllithium in Hexan zugetropft, dann eine Lösung von 1,01 g (4,5 mmol) trockenem Zinkbromid in 4,5 ml Tetrahydrofuran und schließlich 0,51 g (1,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 123. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, versetzt langsam mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert die wäßrige Phase mit Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Nach Säulenchromatographie (ø 3 cm) an 20 g Kieselgel (230-400 mesh) mit Petrolether-Essigester (1:1) erhält man 0,17 g (15% der Theorie) gelbliches Öl. $R_f = 0,35$ (Petrolether-Essigester (1:1)).

Beispiel 125

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



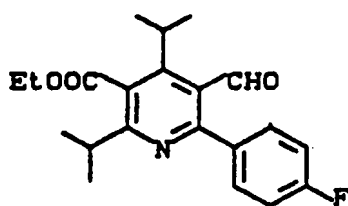
Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 10 aus 0,15 g (0,33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 124.

Ausbeute: 85 mg (58% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 - 1,6 (m, 14H, CH(OH)-CH₂-CH(OH) + CH(CH₃)₂); 2,45 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 3,1 (b, 1H, OH); 3,45 - 3,7 (m, 3H, CH(CH₃)₂ + OH); 3,7 (s, 3H, OCH₃); 4,1 (m, 1H, CH(OH)); 4,35 (m, 1H, CH(OH)); 4,85 (s, 2H, CH₂-OH); 5,7 (dd, 1H, 6-H); 6,25 (d, 1H, 7-H); 7,05 (t, 2H, 3''-H); 7,45 (m, 2H, 2''-H) ppm.

Beispiel 126

5-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-3-formyl-4,6-diisopropyl-pyridin



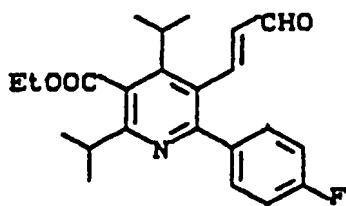
Die Darstellung erfolgt analog dem Verfahren für Beispiel 122 aus 3,5 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 121 und 35 ml 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, wobei 1,5 h die Temperatur bei -75 °C gehalten wird, dann auf -30 °C erwärmt wird, bevor man mit Wasser versetzt.

Ausbeute: 0,8 g (22% der Theorie) farblose Kristalle

Schmp.: 88 °C (aus Petrolether)

Beispiel 127

(E)-3-[5-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-prop-2-enal



Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 8 aus 1,25 g (3,5 mmol) der Verbindung aus

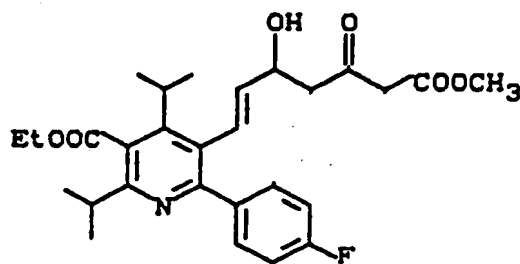
Beispiel 126.

Ausbeute: 0,17 g (72% der Theorie) farbloses Öl

$R_f = 0,35$ (Petrolether-Essigester (5:1)).

Beispiel 128

Methyl-(E)-7-[5-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat



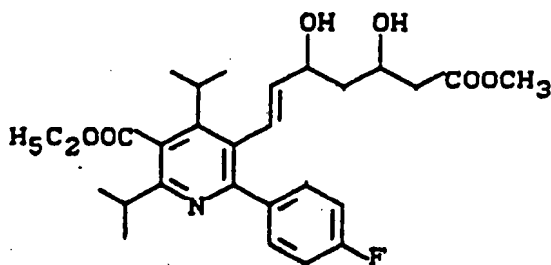
Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 123 aus 0,95 g (2,48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 127.

Ausbeute: 0,83 g (67% der Theorie) farbloses Öl

$R_f = 0,27$ (Petrolether-Essigester (2:1))

Beispiel 129

Methyl-erythro-(E)-7-[5-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



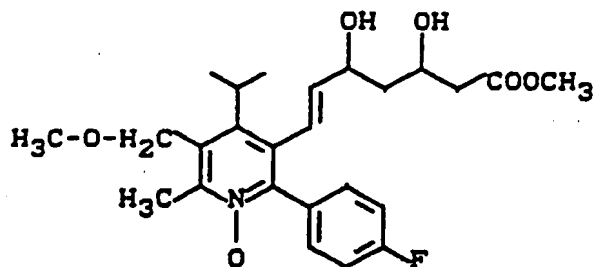
Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 10 aus 0,89 g (1,66 mmol) der Verbindung aus Beispiel 128.

Ausbeute: 0,65 g (78% der Theorie) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,25 - 1,5$ (m, 17H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2\text{-CH}_3 + \text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2$); 2,42 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 2,95 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,15 (b, 1H, OH); 3,2 (m 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,6 (b, 1H, OH); 3,7 (s, 3H, O- CH_3); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,4 (m, 3H, $\text{CH-OH} + \text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); 5,2 (dd, 1H, 6-H); 6,75 (d, 1H, 7-H); 7,05 (t, 2H, 3'-H); 7,45 (m, 2H, 2'-H) ppm.

Beispiel 130

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-5-methoxy-methyl-6-methyl-1-oxyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



67 mg (0,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 116 und 54 mg (0,17 mmol) 55%ige Metachlorperbenzoesäure werden in 6 ml Dichlormethan 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abgezogen, der Rückstand in 20 ml Essigester aufgenommen und mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 20 ml Essigester gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an 10 g Kieselgel (230-400 mesh) in einer Säule (Ø 2 cm) mit Essigester und Essigester/Methanol (10:1) chromatographiert.

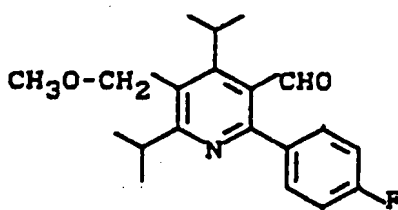
Ausbeute: 57 mg (82% der Theorie) amorpher Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,1 - 1,3 (m, 2H, CH(OH)-CH₂-CH(OH)); 1,35 (d, 6H, CH(CH₃)₂); 2,38 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,8 (s, 3H, 6'-CH₃); 3,4 (b, 1H, OH); 3,5 (m, 4H, CH(CH₃)₂ + CH₂-O-CH₃); 3,28 (b, 1H, OH); 3,72 (s, 3H, COOCH₃); 4,05 (m, 1H, HO-C-H); 4,28 (m, 1H, HO-C-H); 4,55 (s, 2H, O-CH₂); 5,12 (dd, 1H, 6-H); 6,38 (d, 1H, 7-H); 7,05 - 7,25 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

MS: m/e = 481 (9%), M⁺.

Beispiel 131

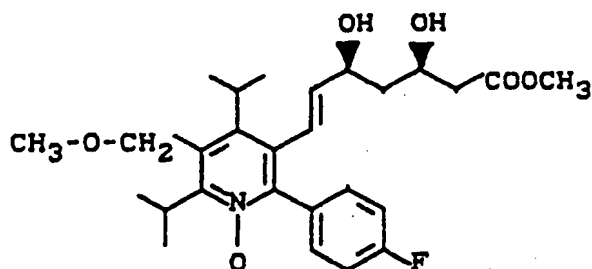
2-(4-Fluorphenyl)-3-formyl-4,6-diisopropyl-5-methoxy-methyl pyridin



Aus 3,15 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 122 in Analogie zur Vorschrift aus Beispiel 59 erhält man 3,15 g (96 % der Theorie) farblose Kristalle vom Schmp. 77 ° C (aus MeOH)

Beispiel 132

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

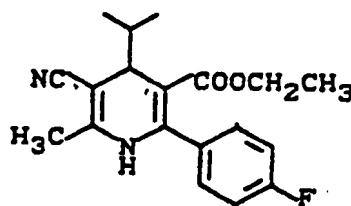


Aus der Verbindung aus Beispiel 131 erhält man gemäß den Vorschriften aus Beispiel 8, 9 und 10 farblose Kristalle vom Schmp. 92 °C (aus Ether/Petrolether)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 1,3 (m, 14H, CH(CH₃)₂ + 4-H); 2,4 (m, 2H, 2-H); 3,05 (b, 1H, OH); 3,3-3,57 (m, 5H, O-CH₃ + CH(CH₃)₂); 3,62 (b, 1H, OH); 3,72 (s, 3H, COOCH₃); 4,1 (m, 1H CH-OH) 4,35 (m, 1H, CH-OH); 4,55 (s, 2H, O-CH₂); 5,5 (dd, 1H, 6-H); 6,75 (d, 1H, 7-H); 7,0 (+, 2H, 3'-H); 7,45 (m, 2H, 2'-H).

Beispiel 133

5-Cyano-3-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-4-isopropyl-6-methyl-pyridin



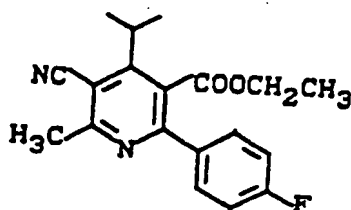
17,4 g (0,2 mol) 3-Amino-crotonsäurenitril und 56 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 109 werden in 800 ml Ethanol über Nacht am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 20:1 chromatographiert.

Ausbeute: 14,9 g (21 % der Theorie)

¹H-NMR (COCl₂) : δ = 1,0 (m, 9H); 1,9 (m, 1H); 2,2 (m, 3H); 3,6 (d, 1H); 3,9 (m, 2H); 5,75 (b, 1H); 7,1 (t, 2H); 7,25 (m, 2H).

Beispiel 134

5-Cyano-3-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyridin

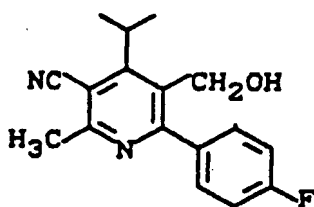


Analog Beispiel 3 aus 9,8 g (30 mmol) der Verbindung aus Beispiel 133

Ausbeute: 9,4 g (96 % der Theorie), Schmp. 76° C.

Beispiel 135

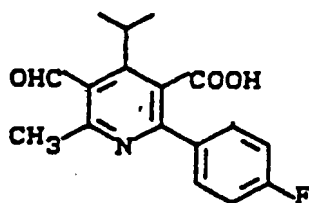
5-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-4-isopropyl-5-methyl-pyridin



Unter Argon gibt man zu einer Lösung von 9,8 g (30 mmol) der Verbindung aus Beispiel 134 in 150 ml Toluol p.a. bei -75° C innerhalb von 1,5 h 50 ml (60 mmol) 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol zu und rührt weitere 30 min.

Bei -30° C werden vorsichtig 280 ml Wasser zugetropft, mit Kieselgur abgesaugt und mit Essigester nachgewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographie (400 g Kieselgel, 230-400 mesh, ø 6 cm, Petrolether/Essigester 10/1 → 5/1) ergibt 3 Zonen:

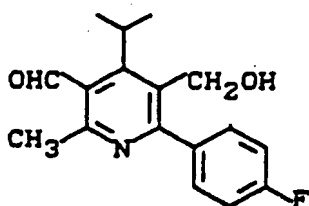
1. 3-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-5-formyl-4-isopropyl-6-methyl-pyridin



2,5 g (26 % der Theorie) vom Schmp. 53° C

2. 2,1 g (25 % der Theorie) der Titelverbindung (Beispiel 135) Schmp. 157° C aus Ether/Petrolether.

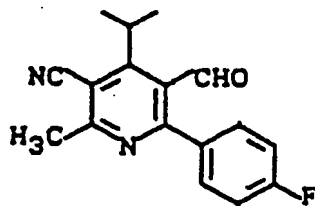
3. 2-(4-Fluorphenyl)-5-formyl-3-hydroxymethyl-4-isopropyl-6-methyl-pyridin



1,6 g (19 % der Theorie), Schmp. 150° C aus Ether/Petrolether.

Beispiel 136

5-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-3-formyl-4-isopropyl-6-methyl-pyridin.



5

10 Zu 1,1 g (14 mmol) DMSO in 8 ml Methylenchlorid tropft man bei -75°C 2,2 g (10,5 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid in 10 ml Methylenchlorid, rührt 10 min bei -70°C , tropft dann eine Lösung von 2,0 g (7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 135 in 50 ml Methylenchlorid zu und rührt 1 h bei -70°C .

15 Zu der jetzt vorliegenden Suspension werden 2,1 ml (21 mmol) Triethylamin getropft und 10 min bei -65°C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Rohausbeute: 2,0 g (100 % der Theorie), Schmp. 109°C

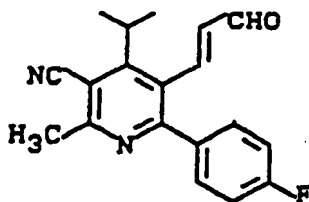
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,52 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,9 (s, 3H, 6- CH_3); 4,0 (sept. 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 7,2 (m, 2H, 3'-H); 7,5 (m, 2H, 2'-H); 9,95 (s, 1H, CHO).

20

Beispiel 137

25

(E)-3-[5-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-prop-2-enal



30

35

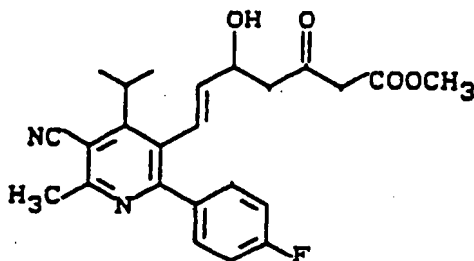
Analog Beispiel 8 aus 1,9 g der Verbindung aus Beispiel 136
Ausbeute: 0,6 g (28 % der Theorie), Schmp. 112°C (Ether-Petrolether).

40

Beispiel 138

Methyl-(E)-7-[5-cyano-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

45



50

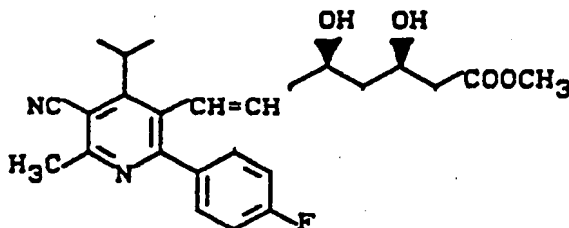
55

Analog Beispiel 9 aus 0,52 g (1,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 137

Ausbeute: 0,32 g (44 % der Theorie) gelbliches Öl.

Beispiel 139

Methyl-erythro-(E)-7-[5-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



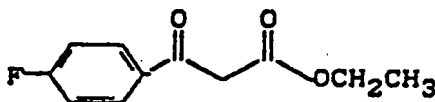
Analog Beispiel 10 aus 0,32 g der Verbindung aus Beispiel 138

Ausbeute: 0,15 g (47 % der Theorie) gelbliches Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,35 (m, 2H, CH(OH)CH₂-CH(OH)); 1,45 (d, 6H, CH(CH₃)₂); 2,42 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,7 (s, 3H, 6-CH₃); 3,55 (m, 2H, CH(CH₃)₂ + OH); 3,68 (b, 1H, OH); 3,72 (s, 3H, O-CH₃); 4,13 (m, 1H, CH(OH)), 4,4 (m, 1H, CH(OH)); 5,32 (dd, 1H, Olefin-H); 6,6 (d, 1H, Olefin-H); 7,08 (m, 2H, 3'-H); 7,45 (m, 2H, 2'-H).

Beispiel 140

4-Fluorbenzoylessigsäureethylester

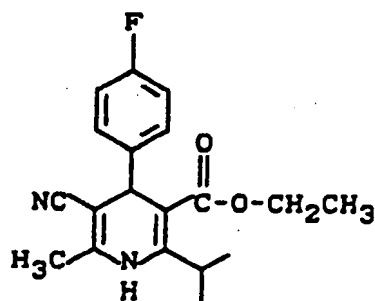


In einen Liter Diethylether p.a. werden 21,7 g (0,72 mol) Natriumhydrid (80 %ig, 20 % Mineralöl) eingewogen und anschließend 85,5 g (127 ml, 0,72 mol) Kohlensäurediethylester (VK 22-010) zugegeben. In dieser Lösung wird in der Siedehitze über einen Zeitraum von 4 Stunden eine Lösung von 100 g (0,72 mol) 4-Fluoracetophenon in 300 ml Diethylether zugetropft (kräftiger, mechanischer Rührer erforderlich; es bildet sich ein zäher Brei). Danach wird eine weitere Stunde am Rückfluß gekocht, dann auf ca. 5 °C abgekühlt und bei dieser Temperatur unter N₂ zunächst eine Lösung aus 50 ml Essigsäure und 100 ml Et₂O zugetropft. Anschließend wird etwa 500 ml H₂O zugetropft und die organische Phase abgetrennt. Die Wasserphase wird nochmals mit Et₂O extrahiert (2 x 400 ml), die vereinigten etherischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine kurze Vigreux-Kolonnen destilliert.

Ausbeute: 93 g (60 %) Kp 0,4 mm 99-102 °C

Beispiel 141

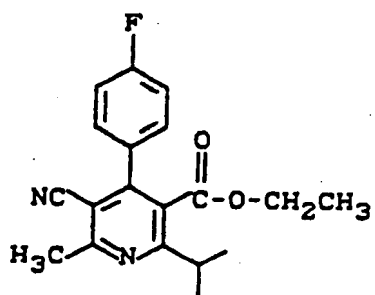
5-Cyano-3-ethoxycarbonyl-4-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-2-isopropyl-6-methyl-pyridin



52,8 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 1 und 16,4 g (0,2 mol) 3-Amino-crotonsäurenitril werden in 200 ml Ethylenglykol 2 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen hebt man das abgeschiedene Öl ab, und extrahiert noch dreimal mit Ether. Die Etherphasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand und das zuerst isolierte Öl werden aus Ether kristallisiert. Ausbeute: 31,4 g (48 %), Schmp. 168° C.

Beispiel 142

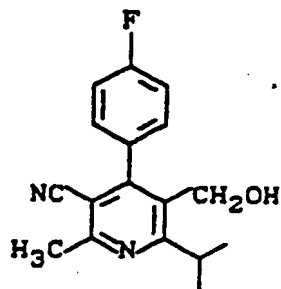
5-Cyano-3-ethoxycarbonyl-4-(4-fluorophenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin



Analog Beispiel 3 werden 14,8 g (45 mmol) der Verbindung aus Beispiel 141 umgesetzt. Ausbeute: 13,7 g (93 % der Theorie) farbl. Kristalle vom Schmp. 95° C.

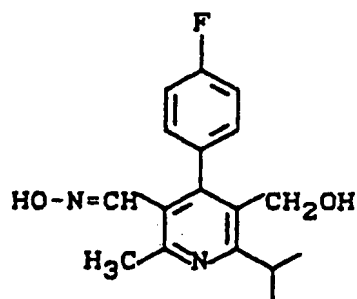
Beispiel 143

5-Cyano-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin



Verbindung 1

5-Cyano-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxyiminomethyl-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin

Verbindung 2

16,3 g (50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 142 in 240 ml Toluol p.A. tropft man bei -78°C unter Argon innerhalb von 3 h 83,3 ml (0,1 mol) 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid Lösung in Toluol, daß die Temperatur unter -75°C bleibt.

Man rührt noch 30 min bei -75°C , läßt auf -30°C erwärmen und gibt dann vorsichtig 300 ml Wasser und 180 ml Essigester zu.

Über Kieselgur wird abgesaugt und mit Essigester nachgewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zweimalige Säulenchromatographie über Kieselgel mit Toluol/Essigester 5:1 bzw. Petrolether/Essigester 5:1 ergibt 3,4 g einer Fraktion von R_f -Wert 0,2 (Petrolether/Essigester 5:1), die ein Gemisch aus 5-Cyano-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin und 4-(4-Fluorphenyl)-5-formyl-3-hydroxy-2-isopropyl-6-methyl-pyridin darstellt.

3,16 g dieses Gemisches werden in 10 ml Methanol gelöst und zu einer Lösung von 1,22 g (17,6 mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1,22 g (14,9 mmol) Natriumacetat in 10 ml Wasser gegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Methanol abrotiert, etwas Wasser zugegeben und dreimal mit Essigester extrahiert. Die org. Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, unter Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand chromatographiert man in einer Säule (100 g Kieselgel 230-400 mesh, \varnothing 4 cm, Petrolether/Essigester 5:1). Man erhält zwei Fraktionen:

Verbindung 1:

0,65 g (4,9 %) farbl. Kristalle vom Schmp. 132°C

5-Cyano-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,32 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,6 (b, 1H, OH); 2,7 (s, 3H, 6- CH_3); 3,5 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,5 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 7,15-7,35 (m, 4H, Aromaten-H).

Verbindung 2:

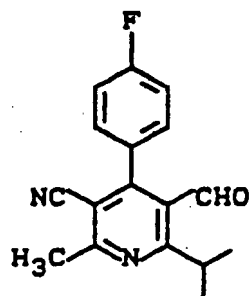
2,15 g (15,3 %) amorpher Feststoff

5-Cyano-4-(4-fluorophenyl)-5-hydroxyiminomethyl-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin

$^1\text{H-NMR}$ (CFCl_3): δ = 1,33 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,4 (b, 1H, -OH); 2,7 (s, 3H, 6- CH_3); 3,48 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,4 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 7,15 (m, 4H, Aromaten-H); 7,77 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N-}$); 8,08 (s, 1H, $=\text{N-OH}$).

Beispiel 144

5-Cyano-4-(4-fluorophenyl)-3-formyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin



A) 0,63 g (2,2 mmol) der Verbindung 1 aus Beispiel 144 wird analog dem Verfahren aus Beispiel 136 umgesetzt. Ausbeute: 0,6 g (97 %).

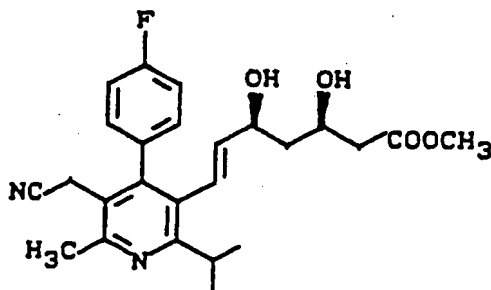
B) Zu 1,1 g (14 mmol) DMSO in 8 ml Methylenchlorid p.A. tropft man bei -78°C 4,4 g (21 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid in 15 ml Methylenchlorid und rührt 10 min bei -70°C . Dann gibt man 2,1 g (7 mmol) der Verbindung 2 aus Beispiel 143 in 50 ml Methylenchlorid zu, rührt 1 h bei -70°C , gibt jetzt 5,8 ml (42 mmol) Triethylamin zu und rührt 4 h bei Raumtemperatur. Es wird mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, eingeengt, über 100 g Kieselgel (230-400 mesh, ϕ 4 cm, Petrolether/Essigester 10:1) chromatographiert und aus Essigester/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 0,31 g (16 %), Schmp. 82°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,32 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,78 (s, 3H, 6- CH_3); 3,77 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 7,23 (m, 2H, 3'-H); 7,36 (m, 2H, 2'-H); 9,86 (s, 1H, CHO).

Beispiel 145

Methyl-erythro-(E)-7-[5-cyano-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

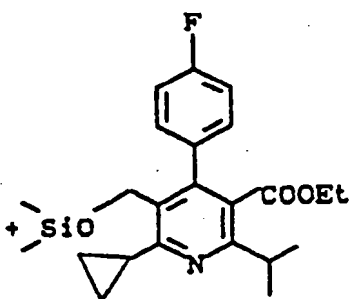


Die Umsetzung erfolgt aus der Verbindung aus Beispiel 144 in Analogie zu den Reaktionen aus Beispiel 8, 9 und 10. Farbloser Feststoff, Schmp. 124°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (m, 8H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ + $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{OH})$); 2,4 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 2,75 (s, 3H, 6- CH_3); 3,35 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ + OH); 3,6 (b, 1H, OH); 3,7 (s, 3H O- CH_3); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,35 (m, 1H, CH-OH); 5,3 (dd, 1H, 6-H); 6,4 (d, 1H, 7-H); 7,05-7,3 (m, 4H, Ar-H).

Beispiel 146

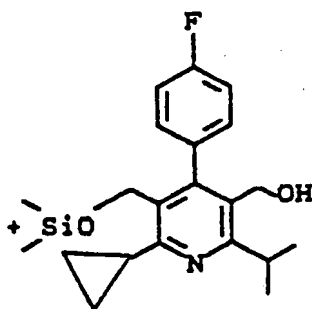
5-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-6-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-pyridin-3-carbonsäureethylester



15 15 g (42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 82 werden analog Beispiel 5 umgesetzt.
Ausbeute: 16,9 g (85,4 % der Theorie)

Beispiel 147

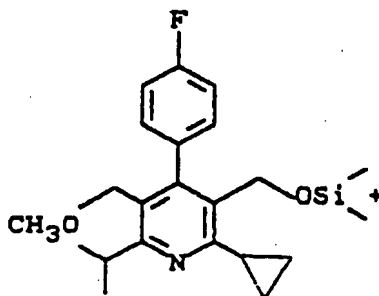
20 3-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-6-isopropyl-pyridin



16,9 g (35,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 146 werden analog Beispiel 6 umgesetzt.
Ausbeute: 12,3 g (80,1 % der Theorie).

Beispiel 148

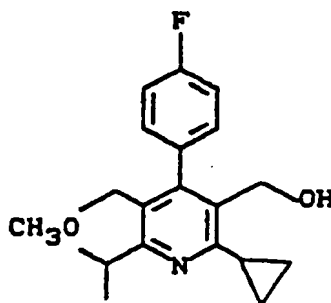
40 3-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-methoxymethyl-pyridin



5,5 g (12,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 147 werden analog Beispiel 59 umgesetzt.
Ausbeute: 5,7 g Rohprodukt.

Beispiel 149

2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-6-isopropyl-5-methoxymethyl-pyridin



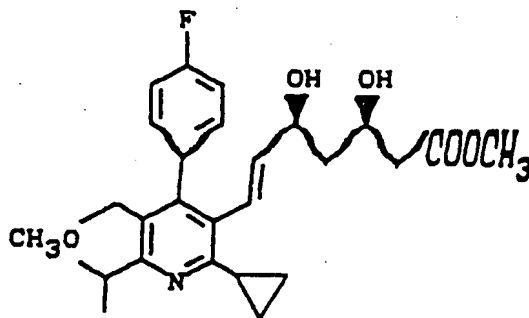
5,7 g (12,8 mmol) des Rohproduktes aus Beispiel 148 werden in absol. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 12,8 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und es wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Essigester 7:3).

Ausbeute: 3,9 g (94 % der Theorie).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,87 (s, 9H); 0,8-1,0 (m, 2H); 1,22 (d, 6H); 1,10-1,30 (m, 2H); 2,31 (m, 1H); 3,12 (s, 3H); 3,30 (m, 1H); 3,98 (s, 2H); 4,47 (m, 2H); 7,0-7,3 (m, 4H) ppm.

Beispiel 150

Methyl-erythro-(E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

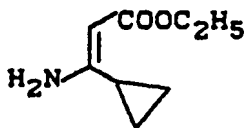


Aus der Verbindung aus Beispiel 149 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9, 10, das Beispiel 150 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (m, 2H); 1,18 (m, 2H); 1,26 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,44 (m, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,30 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 4,12 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 5,51 (d,d, 1H); 6,32 (d,1H); 7,10 (m, 4H) ppm.

Beispiel 151

3-Amino-3-cyclopropyl-acrylsäureethylester

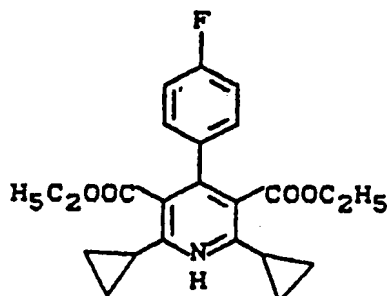


49,9 g (0,32 mol) Cyclopropylcarbonylessigsäureethylester in 200 ml trockenem Toluol werden mit 1,1 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und bei Raumtemperatur unter Rühren mit Ammoniak-Gas gesättigt. Nach Stehenlassen über Nacht wird 8 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, wobei kontinuierlich Ammoniak-Gas eingeleitet wird. Man läßt über Nacht abkühlen, filtriert, engt die Toluollösung im Vakuum ein und destilliert im Hochvakuum bis 65 °C vom nicht umgesetzten Ausgangsmaterial ab. Die Substanz befindet sich anschließend im Rückstand.

Ausbeute: 11,9 g (24 % der Theorie).

Beispiel 152

1,4-Dihydro-2,6-dicyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

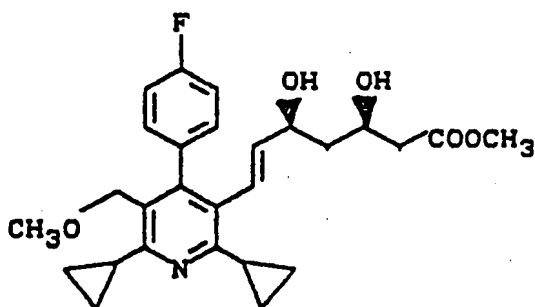


6,2 g (40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43 und 10,5 g (40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40 werden in 100 ml Ethylenglykol gelöst und über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Mischung mehrmals mit Ether extrahiert, die organische Phase je einmal mit 10 %iger Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 10,4 g (65,1 % der Theorie).

¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 0,60 (m, 4H); 0,95 (m, 4H); 1,23 (t, 6H); 2,72 (m, 2H); 4,12 (m, 4H); 5,02 (s, 1H); 5,40 (s, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,20 (m, 2H) ppm.

Beispiel 153

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-dicyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

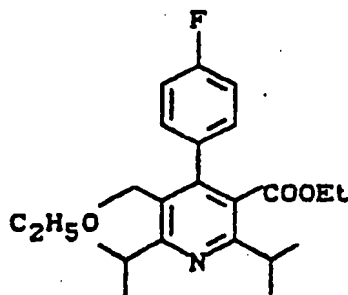


Aus der Verbindung aus Beispiel 150 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 3, 4, 59, 60, 7, 8, 9, 10, des Beispiel 153 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ = 0,89 (m, 4H); 1,08 (m, 4H); 1,40 (m, 2H); 2,21 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 5,47 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,10 (m, 4H) ppm.

Beispiel 154

2,6-Diisopropyl-5-ethoxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäureethylester



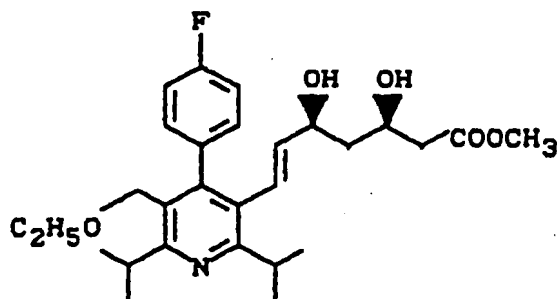
Zu einer Suspension von 2,29 g (76 mmol) Natriumhydrid (80 %lg) in 30 ml absol. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur 4,4 ml (76 mmol) absol. Ethanol und rührt 30 min. Dann tropft man eine Lösung von 2,7 g (7,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 86 in 20 ml absol. Tetrahydrofuran zu und erhitzt über Nacht unter Rückfluß. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen und, nachdem der pH auf 8 eingestellt wurde, mehrmals mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Essigester/ Petrolether 5:95).

Ausbeute: 1,07 g (36,4 % der Theorie).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,95 (t, 3H); 1,13 (t, 3H); 1,31 (m, 6H); 3,05 (m, 1H); 3,32 (q, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,97 (q, 2H); 4,18 (d, 2H); 7,08 (m, 2H); 7,27 (m, 2H) ppm.

Beispiel 155

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-ethoxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



Aus der Verbindung aus Beispiel 154 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 60, 7, 8, 9, 10, das Beispiel 155 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H); 1,20-1,50 (m, 8H); 2,43 (m, 2H); 3,30 (m, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,12 (s, 2H); 4,29 (m, 1H); 5,25 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,0-7,2 (m, 4H) ppm.

Analog Beispiel 155 wurden aus Beispiel 86 folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel 156

Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-propyloxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

Beispiel 157

Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-isopropoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

Beispiel 158

Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-butyloxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

Beispiel 159

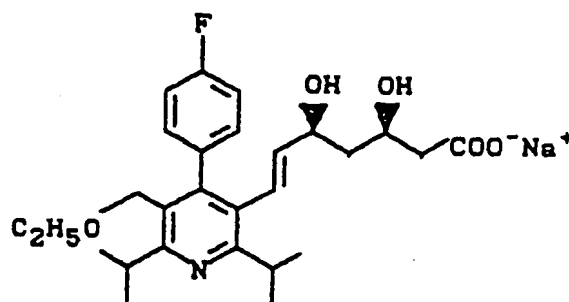
Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-pentyloxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

Beispiel 160

Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hexyloxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

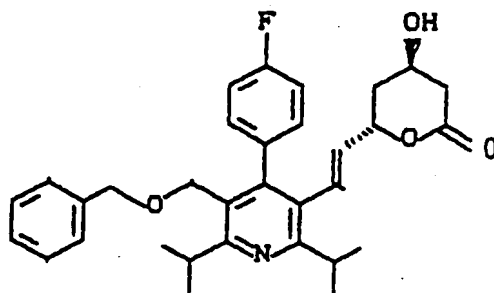
Beispiel 161

Natrium-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-ethoxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



487 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 155 werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 10 ml 0,1 N Natronlauge versetzt. Nach 1 h wird das Tetrahydrofuran am Vakuum abgezogen und der wäßrige Rückstand wird gefriergetrocknet.
Ausbeute: 490 mg (99 % der Theorie).

Beispiel 162



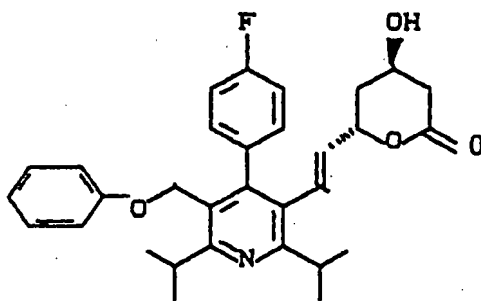
trans-(E)-6-[2-(3-benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-5-yl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

5,5 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17 werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 100 ml 0,1 N Natronlauge wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 100 ml Wasser verdünnt, mit 1 N HCl auf pH 4,4 gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in 100 ml absol. Toluol gelöst, mit 40 g Molekularsieb 4 Å versetzt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom Molekularsieb abfiltriert, im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wird mit Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 4,3 g (83,2 % der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,22 (d,6H); 1,32 (d,6H); 1,40-1,80 (m,2H); 2,45-2,70 (m,2H); 3,30 (m,2H); 4,12 (m,1H); 4,14 (s,2H); 4,45 (s,2H); 5,04 (m,1H); 5,28 (dd,1H); 6,39 (d,1H); 6,95-7,40 (m,9H)ppm.

Beispiel 163

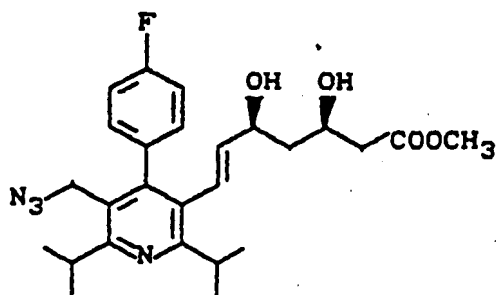


trans-(E)-6-[2-(2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-phenoxy-methyl-pyrid-3-yl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one

Analog Beispiel 162 erhält man aus 540 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 89 450 mg (89,4 % der Theorie).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (d,6H); 1,30 (d,6H); 1,40-1,70 (m,2H); 2,60 (m,2H); 3,30 (m,2H); 4,18 (m,1H); 4,65 (s,2H); 5,08 (m,1H); 5,30 (dd,1H); 6,42 (d,1H); 6,70-7,30 (m,9H)ppm.

Beispiel 164



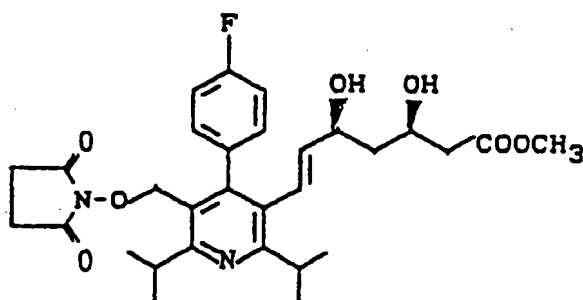
Methyl-erythro-(E)-7-[3-azidomethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

459 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 und 320 mg (1,1 mmol) Triphenylphosphin werden in 10 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 3,2 ml einer 0,48 molaren Lösung von HN₃ in Toluol wird mit einem Eisbad gekühlt und 173 ml (1,1 mmol) Azodicarbonsäurediethylester werden zugegeben. Anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigester/Petrolether 1:1).

Ausbeute: 260 mg (53,7 % der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,30 (m,6H); 1,39 (d,6H); 1,25-1,60 (m,2H); 2,50 (m,2H); 3,37 (m,2H); 3,80 (s,3H); 4,15 (m,1H); 4,18 (s,2H); 4,36 (m,1H); 5,36 (dd,1H); 6,36 (d,1H); 7,15 (m,4H) ppm.

Beispiel 165

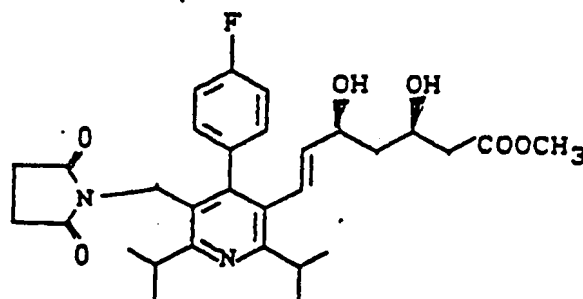


15 **Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-succinimidomethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat**

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 164 aus der Verbindung aus Beispiel 11. und N-Hydroxysuccinimid.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (m,6H); 1,37 (d,6H); 1,2-1,5 (m,2H); 2,43 (m,2H); 2,66 (s,4H); 3,32 (sept.,1H); 3,72 (s,3H); 3,78 (sept.,1H); 4,08 (m,1H); 4,31 (m,1H); 4,86 (s,2H); 5,28 (dd,1H); 6,33 (d,1H); 7,0-7,4 (m,4H) ppm.

25 **Beispiel 166**



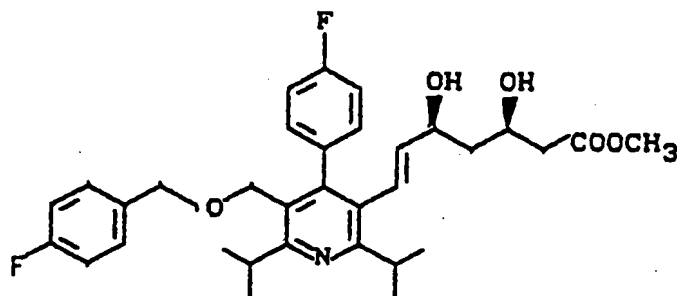
30 **Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-succinimidomethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat.**

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 164 aus der Verbindung aus Beispiel 11 und Succinimid.

45 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (m,12H); 1,25-1,50 (m,2H); 2,43 (m,2H); 2,51 (s,4H); 3,16 (m,1H); 3,28 (m,1H); 3,73 (s,3H); 4,07 (m,1H); 4,26 (m,1H); 4,52 (s,2H); 5,25 (dd,1H); 6,20 (d,1H); 7,0-7,2 (m,4H) ppm.

50 **Beispiel 167**

55

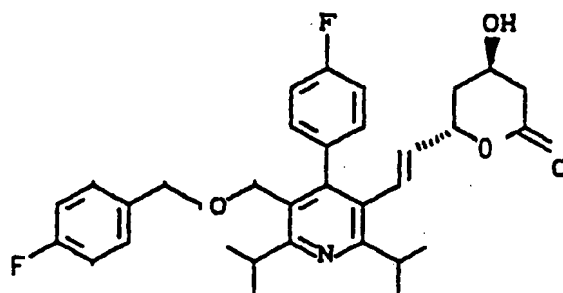


Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-3-(4-fluorbenzyloxymethyl)-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat.

Aus der Verbindung des Beispiels 4 und 4-Fluorbenzylbromid wird analog der Beispiele 12-17 das Beispiel 166 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (m,6H); 1,32 (d,6H); 1,2-1,5 (m,2H); 2,42 (m,2H); 3,30 (m,2H); 3,72 (s,3H); 4,07 (m,1H); 4,13 (s,2H); 4,28 (m,1H); 4,30 (s,2H); 5,22 (dd,1H); 6,30 (d,1H); 6,90-7,30 (m,8H) ppm.

Beispiel 168

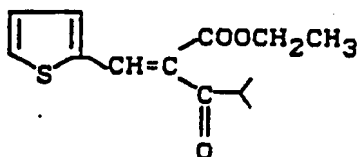


trans-(E)-6-[2-(2,6-diisopropyl-3-(4-fluorbenzyloxymethyl)-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-5-yl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 164 aus der Verbindung von Beispiel 167.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (d,6H); 1,32 (d,6H); 1,40-1,80 (m,2H); 2,40 (m,2H); 3,30 (m,2H); 4,13 (s,2H); 4,16 (m,1H); 4,30 (s,2H); 5,05 (m,1H); 5,28 (dd,1H); 6,37 (d,1H); 6,9-7,3 (m,8H) ppm.

Beispiel 169

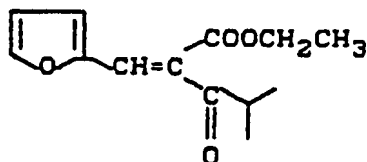


(E,Z)-2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-1-(thiophen-2-yl)penten-3-on

Analog der Vorschrift für Beispiel 1 wird die Titelverbindung aus Isobutyrylessigsäureethylester und Thiophen-2-carbaldehyd hergestellt.

Ausbeute: 86 % gelbes Öl, Kp 145° C (1,5 mbar)

Beispiel 170

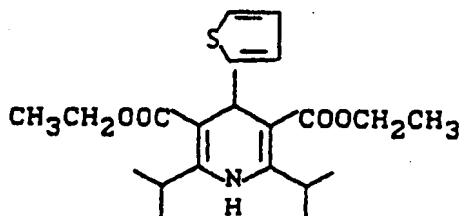


(E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-1-(furan-2-yl)-4-methyl-penten-3-on

Analog der Vorschrift für Beispiel 1 wird die Titelverbindung aus Furan-2-carbaldehyd und Isobutyrylessigsäureethylester hergestellt.

Ausbeute: 93 % gelbes Öl, Kp.: 130° C (0,5 mbar)

Beispiel 171

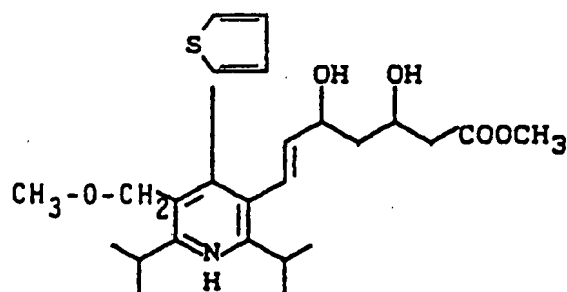


2,6-Diisopropyl-4-(thiophen-2-yl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-bis(carbonsäureethylester)

70 g (0,28 mol) der Verbindung aus Beispiel 169 und 44 g (0,28 mol) Ethyl-3-amino-4-methyl-pent-2-enoat wurden 24 h auf 160° C erhitzt. Man nimmt in Essigester auf, wäscht dreimal mit 6 N Salzsäure, zweimal mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet die org. Phase über Natriumsulfat. Man engt im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an 400 g Kieselgel 230-400 mesh mit Petrolether/Dichlormethan 2:1.

Ausbeute: 50 g (46 %) farbl. Kristalle vom Schmp. 72° C (aus n-Hexan)

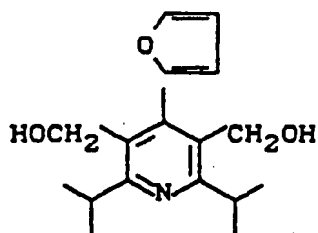
Beispiel 172



Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-4(thiophen-2-yl)-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

Ausgehend von den Verbindungen aus Beispiel 171 wurde analog zu den Vorschriften für die Beispiele 3,4,59,6, 7,8,9 und 10 die Titelverbindung hergestellt.
Farblose Kristalle vom Schmp. 94 ° C

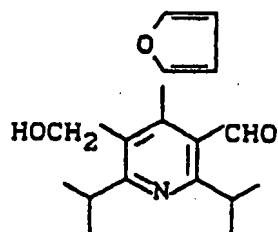
Beispiel 173



4-(Furan-2-yl)-3,5-bis(hydroxyethyl)-2,6-diisopropyl-pyridin

Ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 170 und Ethyl-3-amino-4-methyl-pent-2-enoat wurde in Analogie zu den Verfahren aus Beispiel 171,3 und 122 die Titelverbindung hergestellt. Farbl. Kristalle vom Schmp. 212 ° C.

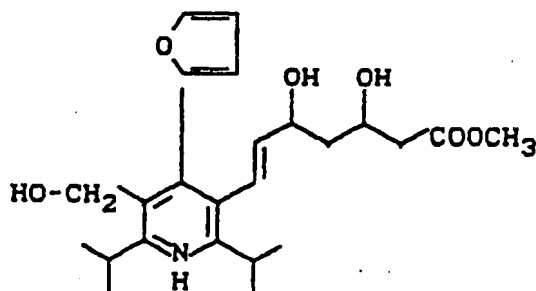
Beispiel 174



3-Formyl-4-(furan-2-yl)-5-hydroxymethyl-2,6-diisopropyl-pyridin

Die Synthese erfolgt aus 32 g (0.11 mol) der Verbindung aus Beispiel 173 und 28.6 g (0.13 mol) Pyridiumchlorochromat analog zur Vorschrift von Beispiel 7.
Ausbeute: 14,6 g (46 %) farbl. Kristalle vom Schmp. 113 ° C

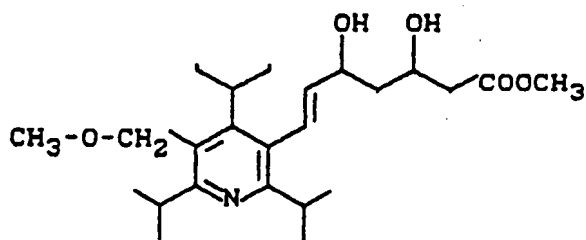
Beispiel 175



Methyl-erythro-(E)-7-[4-(furan-2-yl)-5-hydroxymethyl-2,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

Analog den Verfahren aus den Beispielen 123, 124 und 125 wurde ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 174 die Titelverbindung hergestellt.
Farbl. Kristalle vom Schmp. 86 ° C

Beispiel 176



Methyl-erythro-(E)-7-[2,4,6-trisopropyl-5-methoxymethyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

Ausgehend von den Verbindungen aus Beispiel 119 und Ethyl-3-amino-4-methyl-pent-2-enoat wurde in Analyse zu den Verfahren aus den Beispielen 171, 3, 4, 59, 6, 7, 8, 9 und 10 die Titelverbindung synthetisiert.

Farbl. Öl

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 1,1-1,35 (m, 18H, isopropyl-H) 1,65-1,85 (m, 2H, 4-H) 2,55 (d, 2H, 2-H), 3,2-3,45 (m, 7H, isopropyl-H, OH, CH₃-O-CH₂) 3,7 (m, 4H, OH, COOCH₃) 4,35 (m, 1H, HO-CH) 4,45 (s, 2H, CH₃-O-CH₂) 4,62 (m, 1H, HO-CH) 5,55 (dd, 1H, 6-H) 6,73 (d, 1H, 7-H)

Anwendungsbeispiel

Beispiel 177

Die Enzymaktivitätsbestimmung wurde modifiziert nach G.C. Ness et al., Archives of Biochemistry and Biophysics 197, 493 - 499 (1979) durchgeführt. Männliche Ratten (Körpergewicht 300 - 400 g) wurden 11 Tage mit Altrominpulverfutter, dem 40 g Cholestyramin/kg Futter zugesetzt war, behandelt. Nach Dekapitation wurde den Tieren die Leber entnommen und auf Eis gegeben. Die Lebern wurden zerkleinert und im Potter-Elvehjem-Homogenisator 3 mal in 3 Volumen 0,1 M Saccharose, 0,05 M KCl, 0,04 M $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_4$ Phosphat, 0,03 M Ethylendiamintetraessigsäure, 0,002 M Dithiothreitol (SPE)-Puffer pH 7,2, homogenisiert. Anschließend wurde 15 Minuten bei 15 000* g zentrifugiert und das Sediment verworfen. Der Überstand wurde 75 Minuten bei 100 000 g sedimentiert. Das Pellet wird in 1/4 Volumen SPE-Puffer aufgenommen, nochmals homogenisiert und anschließend erneut 60 Minuten bei 100.000 g zentrifugiert. Das Pellet wird mit der 5-fachen Menge ihres Volumens SPE-Puffer aufgenommen, homogenisiert und bei -78° eingefroren und gelagert (= Enzymlösung).

Zur Testung wurden die Testverbindungen (oder Mevinolin als Referenzsubstanz) in Dimethylformamid unter Zugabe von 5 Vol.-% 1 N NaOH gelöst und mit 10 µl in verschiedenen Konzentrationen in den Enzymtest eingesetzt. Der Test wurde nach 20 Minuten Vorinkubation der Verbindungen mit dem Enzym bei 37° C gestartet. Der Testansatz betrug 0,380 ml und enthielt 4 µMol Glucose-6-Phosphat, 1,1 mg Rinderserumalbumin, 2,1 µMol Dithiothreitol, 0,35 µMol NADP, 1 Einheit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, 35 µMol $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_4$ -Phosphat pH 7,2, 20 µl Enzympräparation und 56 nMol 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A (Glutaryl-3- ^{14}C) 100 000 dpm.

Nach Inkubation von 60 Minuten bei 37° C wurde der Ansatz zentrifugiert und 600 µl des Überstandes auf eine 0,7 x 4 cm mit einem 5-Chlorid 100-200 mesh (Anionenaustauscher) gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit 2 ml dest. Wasser nachgewaschen und Durchlauf plus Waschwasser mit 3 ml Aquasol versetzt und im LKB-Scintillationszähler gezählt. IC_{50} -Werte wurden durch Auftrag der prozentualen Hemmung gegen die Konzentration der Verbindung im Test durch Intrapolation bestimmt. Zur Bestimmung der relativen inhibitorischen Potenz wurde der IC_{50} -Wert der Referenzsubstanz Mevinolin als 100 gesetzt und mit dem simultan bestimmten IC_{50} -Wert der Testverbindung verglichen.

| Beispiel Nr. | relative Aktivität (Mevinolin = 1) |
|--|------------------------------------|
| 17 | 20 |
| 70 | 30 |
| 72 | 17 |
| 85 | 20 |
| 89 | 10 |
| 99 | 20 |
| 100 | 30 |
| 105 | 4 |
| 107 | 3 |
| 139 | 20 |
| relative in vitro Aktivitäten, Mevinolin = 1 | |

2. Anwendungsbeispiel

Beispiel 178

Die subchronische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Blutcholesterinwerte von Hunden wurde in mehrwöchigen Fütterungsexperimenten geprüft. Dazu wurde die zu untersuchende Substanz über einen mehrwöchigen Zeitraum einmal täglich in einer Kapsel gesunden Beagle-Hunden zusammen mit dem Futter p.o. gegeben. Dem Futter war außerdem während der gesamten Versuchsperiode, d.h. vor, während und nach der Applikationsperiode der zu untersuchenden Substanzen Colestyramin (4 g 100 g Futter) als Gallensäuresequestrant beigemischt. Zweimal wöchentlich wurde den Hunden venöses Blut abgenommen und das Serumcholesterin mit einem handelsüblichen Testkit enzymatisch bestimmt. Die Serumcholesterinwerte während der Applikationsperiode wurden mit den Serumcholesterinwerten vor der

Applikationsperiode (Kontrollen) verglichen.

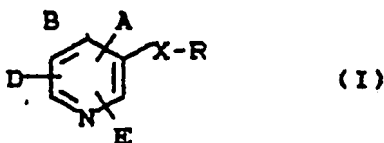
So ergab sich z.B. für die erfindungsgemäße Verbindung Beispiel Nr. 17 nach 2-wöchiger Applikation von täglich 8 mg/kg p.o. eine Senkung des Serumcholesterins um 68%.

5

Ansprüche

1. Substituierte Pyridine der Formel

10



15

in welcher

A - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-

20 ycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,

worin

R^1 , R^2 - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder

- für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das
25 gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-

carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

30 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl steht,

B - für Cycloalkyl steht, oder

- für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxy-

35 carbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

R^1 , R^2 - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste der letztgenann-

40 ten Substituenten bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein können,

D,E gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff stehen, oder

- für CN oder NO_2 stehen, oder

45 - für Cycloalkyl stehen, oder

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Halogen, Hydroxy, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsul-

fonyl, Alkoxy-

carbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

50 R^1 , R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

55 oder

- für Heteroaryl stehen, die bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-

carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein können,

worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- 5 - für Aryl stehen, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

- 10 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für eine Gruppe der Formel -NR³R⁴, -COR⁵ oder -CR¹¹R¹²-Y stehen,

worin

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und

- 15 - Wasserstoff oder

- Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder

- eine Gruppe der Formel -COR⁵ oder -SO₂R⁷ bedeuten, oder

R³ und R⁴ gemeinsam eine Alkylenkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxycarbonyl unterbrochen sein kann,

- 20 R⁵ - für Wasserstoff steht, oder

- für eine Gruppe -NHR⁸ steht, oder

- für Alkoxy steht, oder

- für Alkyl, Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,

- 25 Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,

R⁷ - für Cycloalkyl steht, oder

- für Alkyl steht, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder

- für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden

- 30 durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder

und

R⁸ - für Wasserstoff steht, oder

- für Cycloalkyl steht, oder

- 35 - für gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl steht, oder

- für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,

- 40 R⁹ - Wasserstoff, Cycloalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Trimethylsilylalkoxy, Aryloxy, Aralkoxy bedeutet, oder

- für eine Gruppe der Formel -NR⁹R¹⁰ steht,

worin

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten,

oder

- 45 - ein über ein Stickstoffatom gebundenes, gegebenenfalls substituiertes heterocyclisches Rest der Reihe Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin oder Piperazin bedeutet,

und

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sein können und

- für Wasserstoff, oder

- 50 - für Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder

- für Cycloalkyl stehen, oder

R¹¹ und R¹² gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

- 55 und

Y - eine Gruppe der Formel -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁶, -SO-R¹⁶, -SO₂-R¹⁶, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet,

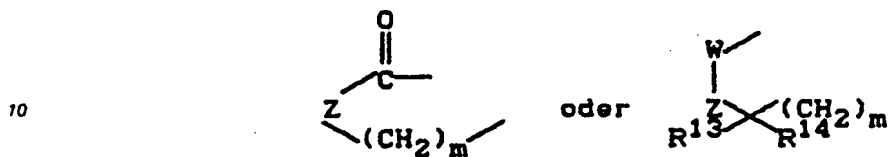
worin

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel $-COR^{15}$, $-SO_2R^{16}$ stehen, oder R^{13} und R^{14} gemeinsam eine Alkylkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Aralkyl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxycarbonyl unterbrochen sein kann,
- 5 R^{15} - Wasserstoff bedeutet, oder
- eine Gruppe $-NR^{18}R^{18}$ bedeutet, oder
- Alkyl oder Alkoxy bedeutet, oder
- Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich
- 10 oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- R^{16} - Cycloalkyl bedeutet, oder
- geradkettiges oder verzweigtes Alkyl bedeutet, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
- 15 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Rest bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder
- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder
- 20 - eine Gruppe $-NR^9R^{10}$ bedeutet, wobei
- R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,
- R^{17} - für Wasserstoff steht, oder
- für Cycloalkyl steht, oder
- 25 - für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$, worin
- R^1 , R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- 30 oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann, oder
- 35 - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann, worin
- R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- 40 oder
- für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
- 45 worin
- R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, oder
- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,
- für Tetrahydropyranyl, oder
- 50 - für Trialkylsilyl steht, oder eine Gruppe COR^{16} bedeutet, wobei
- R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat, und
- R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und
- 55 - Wasserstoff bedeuten, oder
- Cycloalkyl bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Tri fluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl bedeuten, oder

- Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeuten, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
oder,

5 D und E gemeinsam für den Rest der Formel



stehen, und einen Ring bilden, wobei

15 W - für eine Gruppe der Formel C=O oder -CHOH steht,

m - für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,

Z - für O, S, CH₂ oder für N-R²⁰ steht,

R¹³ und R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,

und

20 R²⁰ - für Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Carbamoyl oder Alkoxycarbonyl steht,

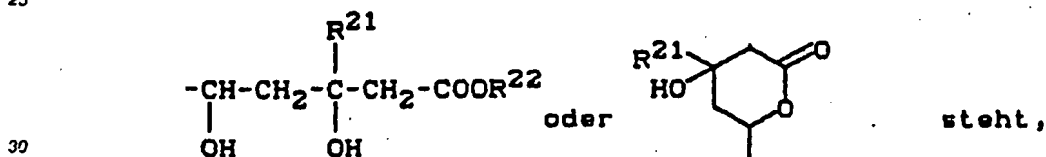
und wobei in diesem Fall D und E benachbart sind,

X - für eine Gruppe der Formel -CH₂-CH₂- oder -CH=CH- steht,

und

R - für eine Gruppe der Formel

25



worin

R²¹ - Wasserstoff oder Alkyl bedeutet

und

35

R²² - Wasserstoff,

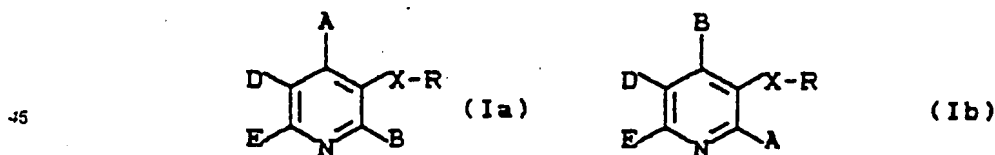
- Alkyl, Aryl oder Aralkyl, oder

- ein Kation bedeutet,

sowie deren Oxidationsprodukte.

40

2. Substituierte Pyridine nach Anspruch 1 der Formel



in welcher

50

A - für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalyl, Chinazolinyl, Cinnolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Niederalkoxycarbonyl, oder

55

- für Phenyl oder Naphthyl steht, das bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Niederalkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Niederalkoxy substituiert sein kann, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Phenyl, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor,

- Brom oder Cyano,
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Benzoyl, Phenylsulfonyl oder Niederalkylsulfonyl bedeuten,
 - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert. Butyl steht,
- 5 B - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht oder
 - für Niederalkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, Niederalkoxycarbonyl, Benzoyl, Niederalkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
 worin
- 10 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
 oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy,
 15 Trifluormethyl, oder Trifluormethoxy substituiert sein können,
 D, E - gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff stehen, oder
 - für CN oder NO_2 stehen, oder
 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- 20 - für geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, Niederalkoxycarbonyl, Benzoyl, Niederalkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
 worin
- 25 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
 oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy,
 30 Trifluormethyl, oder Trifluormethoxy substituiert sein können,
 - für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalyl, Chinazolinyl, Cinnolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl stehen, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl,
 35 Trifluormethoxy oder Niederalkoxycarbonyl, oder
 - für Phenyl oder Naphthyl stehen, die bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch Niederalkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Niederalkoxy substituiert sein kann, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Phenyl, Phenylloxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor,
 40 Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Niederalkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
 wobei
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
 oder
- 45 - für eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$, $-COR^5$ oder $-CR^{11}R^{12}-Y$ stehen,
 worin
 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und
 - Wasserstoff oder
 - Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl, oder
- 50 - eine Gruppe der Formel $-COR^6$ oder $-SO_2R^7$ bedeuten,
 wobei
 R^6 - für Wasserstoff steht, oder
 - für eine Gruppe $-NHR^8$ steht, oder
 - für Niederalkoxy steht, oder
- 55 - für gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl steht,
 R^7 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

- für gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Niederalcoxycarbonyl substituiertes Niederalkyl steht, oder
- für gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl steht,
- 5 und
- R^3 - für Wasserstoff steht, oder
- für gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Niederalkyl steht, oder
- für gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl steht,
- 10 R^5 - Wasserstoff, Cyclohexyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Trimethylsilylniederalkoxy, Benzyloxy bedeutet, oder
- für eine Gruppe der Formel $-NR^9R^{10}$ steht,
- worin
- 15 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und
- Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl bedeuten, oder
- einen heterocyclischen Ring der Reihe Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Alkylpiperazin, N-Arylpiperazin, N-Benzylpiperazin, N-Carbamoylpiperazin oder N-Alkoxycarbonylpiperazin bedeutet,
- und
- 20 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sein können und
- für Wasserstoff, oder
- für Niedrigalkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Niederalkoxy oder Niederaloxycarbonyl substituiert sein kann, oder
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- 25 R^{11} und R^{12} gemeinsam einem gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,
- Y - eine Gruppe der Formel, $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-SR^{16}$, $SO-R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-OR^{17}$ oder $-N_3$ bedeutet,
- wobei
- R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und
- 30 - für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel $-COR^{15}$, $-SO_2R^{16}$ stehen,
- oder R^{13} und R^{14} gemeinsam eine Alkylkette bilden, die durch O, N, S, N-Niederalkyl, N-Benzyl, N-Phenyl, N-Carbamoyl oder N-Niederalcoxycarbonyl unterbrochen sein kann,
- 35 R^{15} - eine Gruppe $-NR^{18}R^{19}$ bedeutet, oder
- Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,
- 40 R^{16} - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Niederalcoxycarbonyl substituiertes geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder
- 45 - Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder
- eine Gruppe $-NR^3R^0$ bedeutet,
- wobei
- 50 R^3 und R^0 die oben angegebene Bedeutung haben,
- R^7 - für Wasserstoff, oder
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Niederalkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, Niederalcoxycarbonyl, Benzoyl, Niederalkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
- 55 worin
- R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl,

Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschie -den durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,

- 5 - für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyll, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalanyl, Chinazolinyl, Cinnolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Niederalkoxycarbonyl, oder

- 10 - für Benzyl, Phenyl oder Naphthyl steht, die bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Niederalkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

15 wobei

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,

- für Tetrahydropyranyl, oder

- 20 - für Dimethyl-tert.butylsilyl, Tripropylsilyl oder Tributylsilyl steht, oder

- eine Gruppe der Formel COR^{16} bedeutet,

wobei

R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

und

- 25 R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff bedeuten, oder

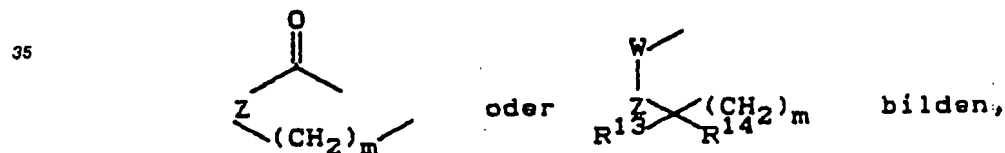
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Niederalkyl bedeuten, oder

- gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeuten,

- 30 oder

oder

D, E gemeinsam einen Ring der Formel



40

worin

W - für eine Gruppe der Formel $C=O$ oder für $CH-OH$ steht,

m - für eine Zahl 1 oder 2 steht,

Z - für O, CH_2 oder NHR^{20} steht,

- 45 R^{13} und R^{14} die oben angegebene Bedeutung haben,

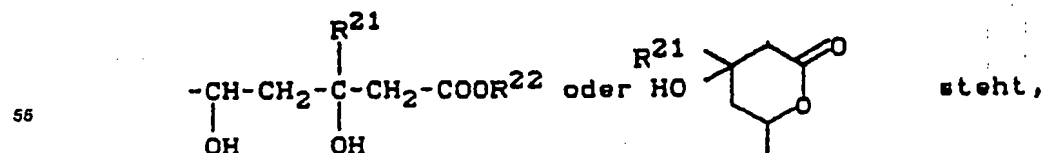
und

R^{20} - für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, Carbamoyl oder Niederalkoxycarbonyl steht,

und wobei in diesem Fall D und E benachbart sind,

X - für eine Gruppe der Formel $-CH=CH-$ steht,

- 50 R - für eine Gruppe der Formel



worin

R^{2*} - Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet,

und

R^{22} - Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, oder

5 - ein Kation bedeutet,

sowie deren Oxidationsprodukte.

3. Substituierte Pyridine nach den Ansprüchen 1 und 2,

worin

A - für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methyl,

10 Methoxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann, oder

- für Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl, Butyl, Isobutyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, 15 Isopropylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert. Butoxycarbonyl,

- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert. Butyl steht,

B - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder

20 - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl oder tert. Butyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sec. Butoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, D,E - gleich oder verschieden sind und

25 - für CN, NO₂ stehen, oder

- für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder

- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy,

30 Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, oder durch eine Gruppe -NR¹R²,

35 wobei

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten,

40 methyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl oder durch eine Gruppe -NR¹R² substituiert sein kann,

45 wobei

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für eine Gruppe der Formel -NR³R⁴, COR⁵ oder -CR¹¹R¹²-Y stehen,

worin

50 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff oder

- Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Phenyl, Benzyl, oder

- eine Gruppe der Formel -COR⁶ oder -SO₂R⁷ bedeuten,

worin

55 R⁵ - für Wasserstoff steht, oder

- für eine Gruppe -NHR⁸ steht, oder

- für Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Isopropoxy steht, oder

- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl steht, oder

- für gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht,
- R⁷ - für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl substituiertes Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl steht, oder
- 6 - für gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Isopropoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, und
- R⁸ - für Wasserstoff steht, oder
- für gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, 10 Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht, oder
- für Phenyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,
- R⁵ - Wasserstoff, Cyclohexyl, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isopropoxy, Isobutoxy oder Trimethylsilylethoxy bedeutet, oder
- für NR⁹R¹⁰ steht,
- 15 worin
- R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und
- Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder Phenyl bedeutet,
- oder
- einen heterocyclischen Ring der Reihe Piperidin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-Benzylpiperazin 20 oder Morpholin bedeutet,
- und
- R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Methoxy, 25 Ethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen,
- oder R¹¹ und R¹² gemeinsam für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen,
- und
- Y - eine Gruppe der Formel -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -SR¹⁶, -SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet,
- 30 wobei
- R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind,
- und
- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder
- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder
- 35 - für eine Gruppe COR¹⁵ oder -SO₂R¹⁶ stehen, oder
- R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe Piperidin, Piperazin, Morpholin, Morpholin-N-oxid, N-Niederalkylpiperazin, Benzylpiperazin oder Phenylpiperazin bilden,
- R¹⁵ - Wasserstoff bedeutet, oder
- eine Gruppe -NR¹⁸R¹⁹ bedeutet, oder
- 40 - Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, oder
- gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet,
- R¹⁶ - gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, 45 Isobutyl oder Isopentyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor oder chlor substituiertes Benzyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet, oder
- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet,
- 50 - eine Gruppe -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
- wobei
- R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,
- R¹⁷ - für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht,
- 55 das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Iso-

propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutyoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, oder durch eine Gruppe $-NR^1R^2$,

wobei

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten,

oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy,

Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann, oder

- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl oder Benzthiazolyl steht, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert. Butoxycarbonyl substituiert sein können, oder

- für Benzyl oder Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl

oder durch eine Gruppe $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,

wobei

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyryl,
- für Tetrahydropyranyl steht, oder
- für Dimethyl-tert.butylsilyl oder Trimethylsilyl steht, oder
- eine Gruppe $-COR^{16}$ bedeutet,

wobei

R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

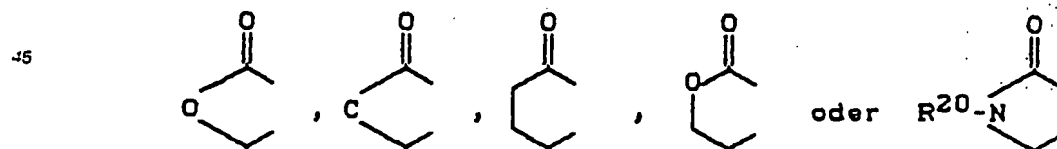
und

R^{17} und R^{18} gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeuten, oder
- Phenyl bedeuten, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,

oder

D und E gemeinsam einen Ring der Formel



50

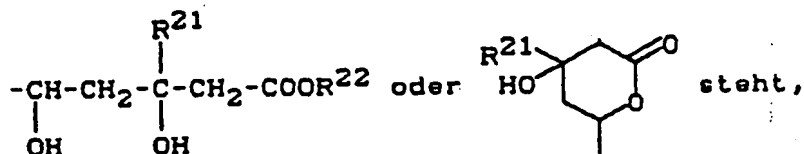
bilden,

worin

R^{20} - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Carbamoyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,

55 X - für eine Gruppe der Formel $-CH=CH-$ steht,

R - für eine Gruppe der Formel



worin

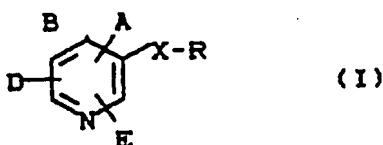
R²¹ - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl bedeutet,

10 und

R²² - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl oder Benzyl bedeutet, oder ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, oder Magnesium- oder Ammoniumion bedeutet, sowie deren Oxidationsprodukte.

16 4. Neue substituierte Pyridine der Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur therapeutischen Verwendung.

5. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyridinen der Formel



25 in welcher

A - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R² substituiert sein kann,

worin

30 R¹, R² - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder

35 - für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluor-methyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkyl-carbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben.

-für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl steht,

40 B - für Cycloalkyl steht, oder

- für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

45 R¹, R² - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste der letztgenann-ten Substituenten bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein können,

50 D, E gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff stehen, oder

- für CN oder NO₂ stehen, oder

- für Cycloalkyl stehen, oder

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Halogen, Hydroxy,

55 Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

R¹, R² die oben angegebene Bedeutung haben.

- oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann,
- 5 oder
- für Heteroaryl stehen, die bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein können,
- worin
- 10 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- oder
- für Aryl stehen, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluor-
- 15 methyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkyl-carbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
- worin
- R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- oder
- 20 - für eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$, $-COR^5$ oder $-CR^{11}R^{12}-Y$ stehen,
- worin
- R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und
- Wasserstoff oder
 - Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder
- 25 - eine Gruppe der Formel $-COR^6$ oder $-SO_2R^7$ bedeuten, oder
- R^3 und R^4 gemeinsam eine Alkylidenkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Aryl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxy-carbonyl unterbrochen sein kann,
- R^5 - für Wasserstoff steht, oder
- für eine Gruppe $-NHR^8$ steht, oder
- 30 - für Alkoxy steht, oder
- für Alkyl, Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- R^7 - für Cycloalkyl steht, oder
- 35 - für Alkyl steht, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
- für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder
- 40 und
- R^3 - für Wasserstoff steht, oder
- für Cycloalkyl steht, oder
 - für gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl steht, oder
- 45 - für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- R^5 - Wasserstoff, Cycloalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Trimethylsilylalkoxy, Aryloxy, Aralkoxy bedeutet, oder
- für eine Gruppe der Formel $-NR^9R^{10}$ steht,
- 50 worin
- R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten,
- oder
- ein über ein Stickstoffatom gebundenen, gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest der Reihe Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin oder Piperazin bedeutet,
- 55 und
- R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sein können und
- für Wasserstoff, oder
 - für Alkyl, stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert

- sein kann, oder
- für Cycloalkyl stehen, oder
- R¹¹ und R¹² gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,
- und
- Y - eine Gruppe der Formel -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁵, -SO-R¹⁵, -SO₂-R¹⁵, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet, worin
- R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
 - für eine Gruppe der Formel -COR¹⁵, -SO₂R¹⁵ stehen, oder R¹³ und R¹⁴ gemeinsam eine Alkylenkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Aralkyl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxycarbonyl unterbrochen sein kann, R¹⁵ - Wasserstoff bedeutet, oder
- eine Gruppe -NR¹⁸R¹⁹ bedeutet, oder
- Alkyl oder Alkoxy bedeutet, oder
 - Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- R¹⁵ - Cycloalkyl bedeutet, oder
- geradkettiges oder verzweigtes Alkyl bedeutet, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder
 - Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder
 - eine Gruppe -NR⁹R¹⁰ bedeutet, wobei
- R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,
- R¹⁷ - für Wasserstoff steht, oder
- für Cycloalkyl steht, oder
 - für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch
- eine Gruppe der Formel -NR¹R², worin
- R¹, R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann, oder
- für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R² substituiert sein kann, worin
- R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder
- für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R², worin
- R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder
- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,
 - für Tetrahydropyranyl, oder
 - für Trialkylsilyl steht, oder eine Gruppe COR¹⁵ bedeutet,

wobei

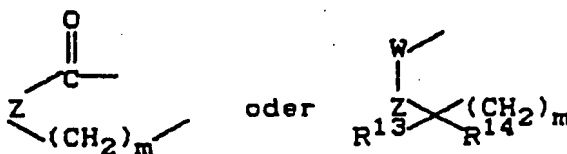
R^{15} die oben angegebene Bedeutung hat,

und

R^{12} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

- 5 - Wasserstoff bedeuten, oder
 - Cycloalkyl bedeuten, oder
 - gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Tri fluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl bedeuten, oder
 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeuten, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden
 10 durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
 oder,
 D und E gemeinsam für den Rest der Formel

15



20

stehen, und einen Ring bilden, wobei

W - für eine Gruppe der Formel $C=O$ oder $-CHOH$ steht,

m - für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,

- 25 Z - für O, S, CH_2 oder für $N-R^{20}$ steht,

R^{13} und R^{14} die oben angegebene Bedeutung haben,

und

R^{23} - für Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Carbamoyl oder Alkoxycarbonyl steht,

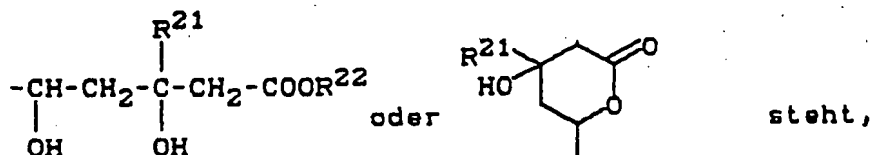
und wobei in diesem Fall D und E benachbart sind,

- 30 X - für eine Gruppe der Formel $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ steht,

und

R - für eine Gruppe der Formel

35



40

worin

R^{21} - Wasserstoff oder Alkyl bedeutet

und

R^{22} - Wasserstoff,

- 45 - Alkyl, Aryl oder Aralkyl, oder

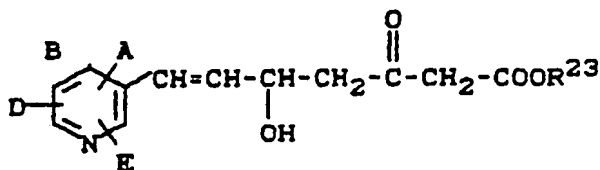
- ein Kation bedeutet,

sowie deren Oxidationsprodukte,

dadurch gekennzeichnet, daß man

Ketone der allgemeinen Formel (VIII)

50



55

In welcher

A, B, D, E und R²³ die oben angegebene Bedeutung haben, reduziert,

Im Fall der Herstellung der Säuren die Ester verseift,

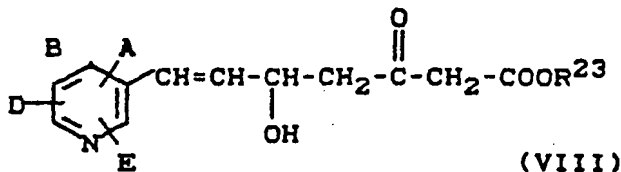
5 im Fall der Herstellung der Lactone die Carbonsäuren cyclisiert,

im Fall der Herstellung der Salze entweder die Ester oder die Lactone verseift,

im Fall der Herstellung der Ethenverbindungen (X = -CH₂-CH₂-) die Ethenverbindungen (X = -CH=CH-) nach üblichen Methoden hydriert.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reduktion im Temperaturbereich
10 von -80° C bis +30° C durchführt.

7. Ketone der Formel (VIII)



20

In welcher

A - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-

25

carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R² substituiert sein kann

oder

30

- für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluor-

methyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkyl-

carbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

35

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl steht,

B - für Cycloalkyl steht, oder

- für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

40

worin

R¹, R² - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste der letztgenannten Substituenten bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein können,

45

D, E gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff stehen, oder

- für CN oder NO₂ stehen, oder

- für Cycloalkyl stehen, oder

50

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Halogen, Hydroxy, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxy-carbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

R¹, R² die oben angegebene Bedeutung haben,

55

oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

- oder
- für Heteroaryl stehen, die bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein können,
- 5 worin
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- oder
- für Aryl stehen, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl,
- 10 Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluor-methyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkyl-carbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
- worin
 R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
- 15 oder
- für eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$, $-COR^5$ oder $-CR^{11}R^{12}-Y$ stehen,
- worin
 R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und
- Wasserstoff oder
- 20 - Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder
- eine Gruppe der Formel $-COR^6$ oder $-SO_2R^7$ bedeuten, oder
- R^3 und R^4 gemeinsam eine Alkylidenkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxy-carbonyl unterbrochen sein kann,
- wobei
- 25 R^5 - für Wasserstoff steht, oder
- für eine Gruppe $-NHR^8$ steht, oder
 - für Alkoxy steht, oder
 - für Alkyl, Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy, oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy,
- 30 Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- R^7 - für Cycloalkyl steht, oder
- für Alkyl steht, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
 - für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden
- 35 durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- und
- R^8 - für Wasserstoff steht, oder
- für Cycloalkyl steht, oder
- 40 - für gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl steht,
- oder
- für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- 45 R^9 - Wasserstoff, Cycloalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Trimethylsilylalkoxy, Aryloxy, Aralkoxy bedeutet, oder
- für eine Gruppe der Formel $-NR^9R^{10}$ steht,
- worin
 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten,
- oder
- 50 - ein über ein Stickstoffatom gebundenen, gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest der Reihe Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin oder Piperazin bedeutet,
- und
- R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sein können und
- für Wasserstoff, oder
- 55 - für Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
- für Cycloalkyl stehen, oder
- R^{11} und R^{12} gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring

mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

und

Y - eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-SR^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2-R^{16}$, $-OR^{17}$ oder $-N_3$ bedeutet, worin

5 R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder

- für Gruppe der Formel $-COR^{15}$, $-SO_2R^{16}$ stehen,

oder R^{13} und R^{14} gemeinsam eine Alkylenkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-

10 Aralkyl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxycarbonyl unterbrochen sein kann,

R^{15} - Wasserstoff bedeutet, oder

- eine Gruppe $-NR^{18}R^{19}$ bedeutet, oder

- Alkyl oder Alkoxy bedeutet, oder

- Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich

15 oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,

R^{16} - Cycloalkyl bedeutet, oder

- geradkettiges oder verzweigtes Alkyl bedeutet, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder

20 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet,

wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder

- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder

25 - eine Gruppe $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

wobei

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{17} - für Wasserstoff steht, oder

- für Cycloalkyl steht, oder

30 - für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

R^1 , R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

35 oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

oder

40 - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,

worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

45 oder

- für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

50 worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,

- für Tetrahydropyranyl, oder

55 - für Trialkylsilyl steht, oder eine Gruppe COR^{16} bedeutet,

wobei

R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

und

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und

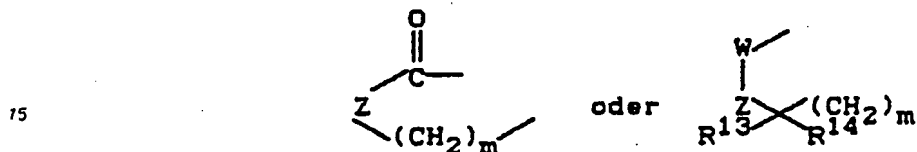
- Wasserstoff bedeuten, oder

- Cycloalkyl bedeuten, oder

- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Tri fluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl bedeuten, oder

- Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeuten, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder,

10 E und E gemeinsam für den Rest der Formel



stehen, und einen Ring bilden, wobei

20 W - für eine Gruppe der Formel $C=O$ oder $-CHOH$ steht,

m - für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,

Z - für O, S, CH_2 oder für $N-R^{20}$ steht,

R^{13} und R^{14} die oben angegebene Bedeutung haben,

und

25 R^{20} - für Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Carbamoyl oder Alkoxycarbonyl steht,

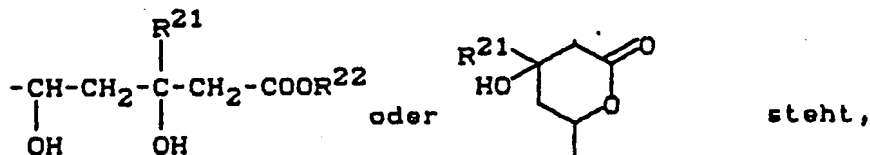
und wobei in diesem Fall D und E benachbart sind,

X - für eine Gruppe der Formel $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH=CH-$ steht,

und

R - für eine Gruppe der Formel

30



35

worin

R^{21} - Wasserstoff oder Alkyl bedeutet

und

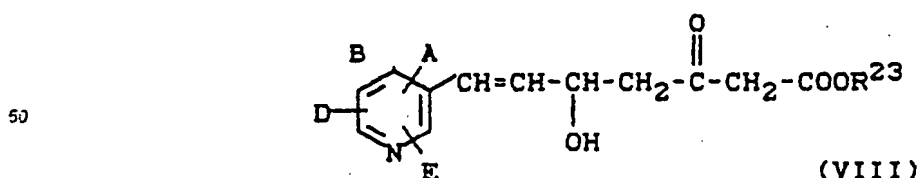
R^{22} - Wasserstoff,

- Alkyl, Aryl oder Aralkyl, oder

- ein Kation bedeutet,

sowie deren Oxidationsprodukte.

45 8. Verfahren zur Herstellung von Ketonen der Formel (VIII)



55 in welcher

A - für Heteroaryl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,

worin

R^1 , R^2 - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder

- für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

- R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl steht,

B - für Cycloalkyl steht, oder

- für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

- R^1 , R^2 - gleich oder verschieden sind und Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeuten, oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste der letztgenannten Substituenten bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein können,

D,E gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff stehen, oder

- für CN oder NO_2 stehen, oder

- R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl stehen, das substituiert sein kann durch Azido, Halogen, Hydroxy, Cyano, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Trifluormethylsulfonyl, Alkoxycarbonyl, Acyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

- R^1 , R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, oder durch Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Heteroaryl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkoxy, Aralkylthio oder Aralkylsulfonyl, wobei die Heteroaryl- und Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkylsulfonyl substituiert sein kann,

oder

- für Heteroaryl stehen, die bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein können,

worin

- R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für Aryl stehen, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann, Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxycarbonyl, Sulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,

worin

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für eine Gruppe der Formel $-NR^3R^4$, $-COR^5$ oder $-CR^{11}R^{12}-Y$ stehen,

worin

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff oder

- Alkyl, Aryl, Aralkyl, oder

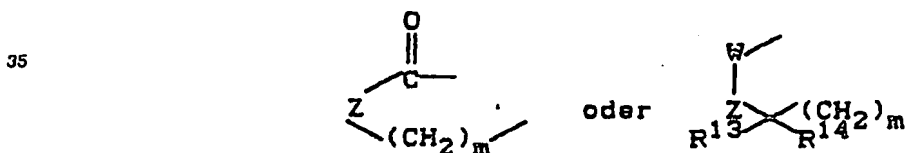
- eine Gruppe der Formel $-COR^6$ oder $-SO^2R^7$ bedeuten, oder

R^3 und R^4 gemeinsam eine Alkylidenkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Aryl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxycarbonyl unterbrochen sein kann,

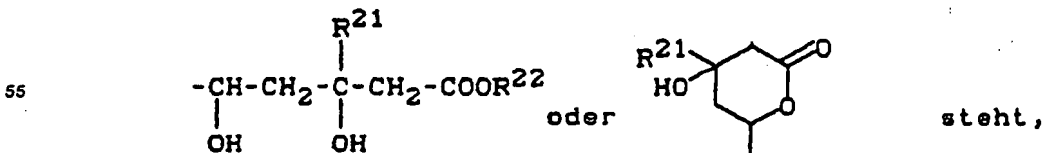
R^6 - für Wasserstoff steht, oder

- für eine Gruppe -NHR⁸ steht, oder
- für Alkoxy steht, oder
- für Alkyl, Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- 5 R⁷ - für Cycloalkyl steht, oder
- für Alkyl steht, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
- für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden
- 10 durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder und
- R³ - für Wasserstoff steht, oder
- für Cycloalkyl steht, oder
- für gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl steht,
- 15 oder
- für Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl steht, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- R⁵ - Wasserstoff, Cycloalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Trimethylsilylalkoxy, Aryloxy, Aralkoxy bedeutet, oder
- 20 - für eine Gruppe der Formel -NR⁸R¹⁰ steht,
- worin
- R⁸ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeuten,
- oder
- ein über ein Stickstoffatom gebundenen, gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Rest der Reihe
- 25 Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin oder Piperazin bedeutet,
- und
- R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sein können und
- für Wasserstoff, oder
- für Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein
- 30 kann, oder
- für Cycloalkyl stehen, oder
- R¹¹ und R¹² gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,
- und
- 35 Y - eine Gruppe der Formel -NT¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁶, -SO-R¹⁶, -SO₂-R¹⁶, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet,
- worin
- R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
- 40 - für eine Gruppe der Formel -COR¹⁵, -SO₂R¹⁶ stehen,
- oder R¹³ und R¹⁴ gemeinsam eine Alkylkette bilden, die durch N, O, S und/oder N-Alkyl, N-Aryl, N-Aralkyl, N-Carbamoyl oder N-Alkoxy-carbonyl unterbrochen sein kann,
- R¹⁵ - Wasserstoff bedeutet, oder
- eine Gruppe -NR⁸R¹⁹ bedeutet, oder
- 45 - Alkyl oder Alkoxy bedeutet, oder
- Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- R¹⁵ - Cycloalkyl bedeutet, oder
- 50 - geradkettiges oder verzweigtes Alkyl bedeutet, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
- Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet,
- wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert
- 55 sein können, oder
- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder
- eine Gruppe -NR⁸R¹⁰ bedeutet,
- wobei

- R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,
 R¹⁷ - für Wasserstoff steht, oder
 - für Cycloalkyl steht, oder
 - für Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Halogen, Cyano, thio, Arylsulfonyl, Trifluormethyl,
 5 Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R² substituiert
 sein kann,
 worin
 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
 oder
 10 - für Aryl steht, das bis zu 5-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Alkyl, Alkoxy,
 Alkylthio, Alkylsulfonyl, Aryl, Aryloxy, Arylthio, Arylsulfonyl, Aralkyl, Aralkoxy, Aralkylthio, Aralkylsulfonyl,
 Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Alkoxy-carbonyl, Sulfamoyl, Dial-
 kylsulfamoyl, Carbamoyl, Dialkylcarbamoyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,
 worin
 15 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
 oder
 - für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,
 - für Tetrahydropyranyl, oder
 - für Trialkylsilyl steht, oder eine Gruppe COR¹⁶ bedeutet,
 20 wobei
 R¹⁶ die oben angegebene Bedeutung hat,
 und
 R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und
 - Wasserstoff bedeuten, oder
 25 - Cycloalkyl bedeuten, oder
 - gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Tri fluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl bedeuten,
 oder
 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeuten, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden
 durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino,
 30 Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
 oder,
 D und E gemeinsam für den Rest der Formel



- 40 stehen, und einen Ring bilden, wobei
 W - für eine Gruppe der Formel C=O oder -CHOH steht,
 m - für eine Zahl 1, 2 oder 3 steht,
 Z - für O, S, CH₂ oder für N-R²⁰ steht,
 45 R¹³ und R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,
 und
 R²⁰ - für Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Carbamoyl oder Alkoxy-carbonyl steht,
 und wobei in diesem Fall D und E benachbart sind,
 X - für eine Gruppe der Formel -CH₂-CH₂- oder -CH=CH- steht,
 50 und
 R - für eine Gruppe der Formel



worin

R^{21} - Wasserstoff oder Alkyl bedeutet

und

R^{22} - Wasserstoff,

5 - Alkyl, Aryl oder Aralkyl, oder

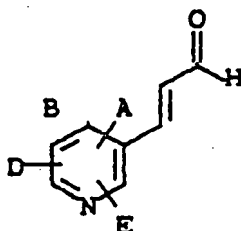
- ein Kation bedeutet,

sowie deren Oxidationsprodukte,

das durch gekennzeichnet ist, daß man

Aldehyde der allgemeinen Formel (IX)

10



(IX)

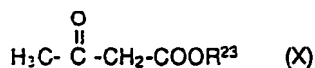
20

in welcher

A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln mit Acetessigester der allgemeinen Formel (X)

25



in welcher

R^{23} die oben angegebene Bedeutung hat,

in Anwesenheit von Basen umgesetzt.

30

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Temperaturbereich von -80°C bis $+50^\circ\text{C}$ durchführt.

10. Arzneimittel, enthaltend substituierte Pyridine der Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.

11. Arzneimittel nach Anspruch 10, enthaltend 0,5 bis 98 Gew.-% an substituierten Pyridinen.

35

12. Verwendung von substituierten Pyridinen der Formel (I) gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

13. Verwendung nach Anspruch 12, zur Herstellung von Cholesterin-Biosynthesehemmern und HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren.

14. Verwendung nach den Ansprüchen 12 und 13 zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie, Lipoproteinämie oder Arteriosklerose.

40

15. Verwendung von substituierten Pyridinen der allgemeinen Formel (I), gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 zur Behandlung von Krankheiten.

45

50

55

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 325 130
A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89100250.3

(51) Int. Cl.⁵ **C07D 213/65, A61K 31/44,**
C07D 213/80, C07D 213/82,
C07D 213/85, C07D 213/89,
C07D 401/06, C07D 401/12,
C07D 405/04, C07D 405/06,
C07D 405/12

(22) Anmeldetag: 09.01.89

(30) Priorität: 20.01.88 DE 3801406
11.07.88 IT 2131788

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.07.89 Patentblatt 89/30

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 05.12.90 Patentblatt 90/49

(71) Anmelder: **BAYER AG**

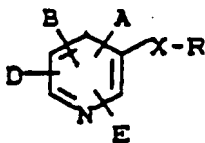
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: Angerbauer, Rolf, Dr.
Sternthalerweg 29
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Fey, Peter, Dr.

Ursulastrasse 14
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Hübsch, Walter, Dr.
Am Eckbusch 43/50
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Philipps, Thomas, Dr.
Silesiusstrasse 74
D-5000 Koeln 80(DE)
Erfinder: Bischoff, Hilmar, Dr.
Wilkhausstrasse 107
D-5600 Wuppertal 2(DE)
Erfinder: Petzinna, Dieter, Dr. Dr.
Peter-Berten-Strasse 10
D-4000 Duesseldorf 21(DE)
Erfinder: Schmidt, Delf, Dr.
Am Eckbusch 55 b
D-5600 Wuppertal 1(DE)
Erfinder: Thomas, Günter, Dr.
Via Campogallo 21/14
I-20020 Arese (MI)(IT)

(54) Substituierte Pyridine.

(57) Neue substituierte Pyridine (I) können durch Reduktion von Pyridinen, die durch einen Ketonrest substituiert sind, und nachfolgender Verseifung, Cyclisierung oder Hydrierung hergestellt werden. Die neuen Verbindungen können als Wirkstoffe in Arzneimittel verwendet werden.



(I)

in welcher

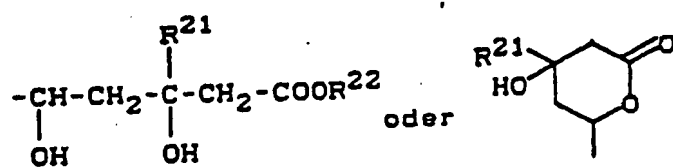
A - für Heteroaryl oder Aryl steht,

X - für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht,

EP 0 325 130 A3

und

R - für eine Gruppe der Formel



steht.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 89 10 0250

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|--|---|---|--|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4) |
| A | US-A-4 681 893 (WARNER LAMBERT CO.) * Zusammenfassung * -- | 1 | C 07 D 213/55 A 61 K 31/44 C 07 D 213/80 C 07 D 213/82 C 07 D 213/85 C 07 D 213/89 C 07 D 401/06 C 07 D 401/12 C 07 D 405/04 |
| E | EP-A-0 307 342 (HOECHST) * Ansprüche * -- | 1-3 | |
| E | EP-A-0 319 847 (HOECHST) * Ansprüche * -- | 1-3 | |
| E | EP-A-0 306 929 (WARNER LAMBERT CO.) * Ansprüche * ---- | 1-3 | |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4) |
| | | | C 07 D 213/00 A 61 K 31/00 C 07 D 401/00 C 07 D 405/00 C 07 D 409/00 |
| UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE | | | |
| <p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-3, 5-13 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 4, 14, 15 Nicht recherchierte Patentansprüche: 4, 14, 15 Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers (Siehe Art. 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens)</p> | | | |
| Recherchenort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 20-09-1990 | |
| | | Prüfer DE JONG | |
| <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p> | | | |

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 325 130 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
05.11.2003 Patentblatt 2003/45

(21) Anmeldenummer: 89100250.3

(22) Anmeldetag: 09.01.1989

(51) Int Cl.7: C07D 213/65, A61K 31/44,
C07D 213/80, C07D 213/82,
C07D 213/85, C07D 213/89,
C07D 401/06, C07D 401/12,
C07D 405/04, C07D 405/06,
C07D 405/12

(54) Substituierte Pyridine

Substituted pyridines

Pyridines substituées

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

(30) Priorität: 20.01.1988 DE 3801406
11.07.1988 IT 2131788

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
26.07.1989 Patentblatt 1989/30

(60) Teilanmeldung:
01109309.3 / 1 123 924
01109310.1 / 1 123 925

(73) Patentinhaber: BAYER AG
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:
• Angerbauer, Rolf, Dr.
D-5600 Wuppertal 1 (DE)

- Fey, Peter, Dr.
D-5600 Wuppertal 1 (DE)
- Hübsch, Walter, Dr.
D-5600 Wuppertal 1 (DE)
- Philipps, Thomas, Dr.
D-5000 Koeln 80 (DE)
- Bischoff, Hilmar, Dr.
D-5600 Wuppertal 2 (DE)
- Petzinna, Dieter, Dr. Dr.
D-4000 Duesseldorf 21 (DE)
- Schmidt, Delf, Dr.
D-5600 Wuppertal 1 (DE)
- Thomas, Günter, Dr.
I-20020 Arese (MI) (IT)

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A- 0 306 929 EP-A- 0 307 342
EP-A- 0 319 847 US-A- 4 681 893

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

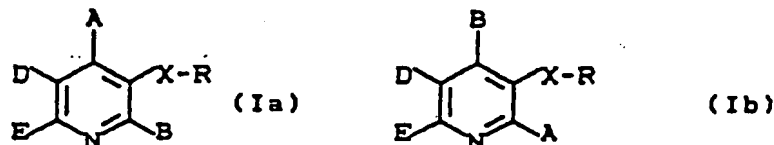
EP 0 325 130 B1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft substituierte Pyridine, Zwischenverbindungen zu ihrer Herstellung, ihre Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

[0002] Es ist bekannt, daß aus Pilzkulturen isolierte Lactonderivate Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Co-enzym A Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) sind [Mevinolin, EP-A 22 478; US 4 231 938]. Darüberhinaus sind auch bestimmte Indolderivate bzw. Pyrazolderivate Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase [EP-A 1 114 027; US-Patent 4 613 610].

[0003] Es wurden nun substituierte Pyridine der allgemeinen Formel (Ia) und (Ib)



in welcher

A

- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalyl, Chinazolinyl, Cinnolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, oder
- für Phenyl oder Naphthyl steht, das bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenyl, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano,
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert. Butyl steht,

B

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht oder
- für C₁-C₆-Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R², worin R¹ und R² gleich oder verschieden sind und C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Benzoyl, Phenylsulfonyl oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl bedeuten,

oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

D,E

- gleich oder verschieden sind und
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl stehen, das im Fall des Substituenten D substituiert ist und im Fall des Substituenten E substituiert sein kann durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl,

Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkyl-carbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnoliny, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl stehen, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, oder
- für Naphthyl steht, das bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkyl-thio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenyl, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

wobei

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für eine Gruppe der Formel -CR¹¹R¹²-Y steht,

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sein können und

- für Wasserstoff, oder
- für C₁-C₆-Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder

R¹¹ und R¹² gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

Y - eine Gruppe der Formel -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁶, SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet,

wobei

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel -COR¹⁵, -SO₂R¹⁶ stehen,

oder R¹³ und R¹⁴ gemeinsam eine Alkylenkette bilden, die durch O, N, S, N-C₁-C₆-Alkyl, N-Benzyl, N-Phenyl, N-Carbamoyl oder N-C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl unterbrochen sein kann,

R¹⁵

- eine Gruppe -NR¹⁸R¹⁹ bedeutet, oder
- C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

R⁶

- Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl substituier-tes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazo-lyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder
- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder
- eine Gruppe -NR⁹R¹⁰ bedeutet, wobei R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

R¹⁷

- für Wasserstoff, oder
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für C₁-C₆-Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R², worin R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder durch Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzoyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Hete-roaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,
- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Benzothia-zolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluor-methoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, oder
- für Benzyl, Phenyl oder Naphthyl steht, die bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzoyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluorme-thylthio, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R², wobei R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder
- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,
- für Tetrahydropyrryl, oder
- für Dimethyl-tert.butylsilyl, Tripropylsilyl oder Tributylsilyl steht, oder
- eine Gruppe der Formel COR¹⁶ bedeutet,

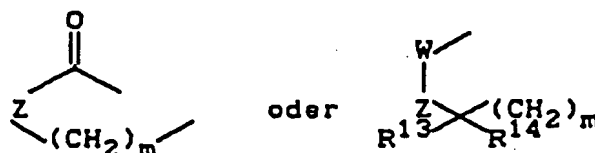
wobei

R¹⁶ die oben angegebene Bedeutung hat,
und
R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C₁-C₆-Alkyl bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeuten,

oder

D, E gemeinsam einen Ring der Formel



10 bilden,
worin

W - für eine Gruppe der Formel C=O oder für CH-OH steht,

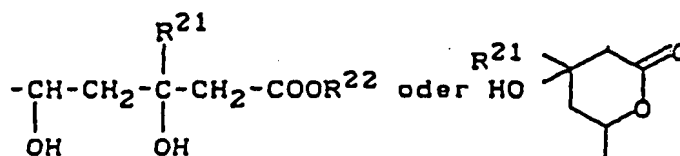
m - für eine Zahl 1 oder 2 steht,

15 Z - für O, CH₂ oder NHR²⁰ steht, R¹³ und R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung haben,
und

R²⁰ - für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Carbamoyl oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl steht,

20 X - für eine Gruppe der Formel -CH=CH- steht,

R - für eine Gruppe der Formel



30 steht,
worin

35 R²¹ - Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl bedeutet,

und

R²² - Wasserstoff C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, oder ein Kation bedeutet,

sowie deren Oxidationsprodukte.

40 [0004] Unter den Oxidationsprodukten der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) und (Ib) versteht man die entsprechenden Verbindungen des Pyridin-N-oxids.

[0005] Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen substituierten Pyridine eine überlegene inhibitorische Wirkung auf die HMG-CoA Reduktase (3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A Reduktase).

45 [0006] Steht R²² für einen Esterrest so ist hiermit bevorzugt ein physiologisch verträglicher Esterrest gemeint, der in vivo leicht zu einer freien Carboxylgruppe und einem entsprechenden physiologisch verträglichen Alkohol hydrolysiert wird. Hierzu gehören beispielsweise Alkylester (C₁ bis C₄) und Aralkylester (C₇ bis C₁₀), bevorzugt Niederalkylester sowie Benzylester. Darüber hinaus seien die folgenden Esterreste genannt: Methylester, Ethylester, Propylester, Benzylester.

50 [0007] Steht R²² für ein Kation so, ist bevorzugt ein physiologisch verträgliches Metall- oder Ammoniumkation gemeint. Bevorzugt sind hierbei Alkali- bzw. Erdalkalikationen wie beispielsweise Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumkationen, sowie Aluminium- oder Ammoniumkationen, sowie nicht-toxische substituierte Ammoniumkationen aus Aminen wie Diniederalkylamine, Triniederalkylamine, Prokain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzylethylendiamin, N-Benzyl-β-phenylethylamin, N-Methylmorpholin oder N-Ethylmorpholin, 1-Ephenamin, Dihydroabiethylamin, N,N'-Bis-dihydroabiethylethylendiamin, N-Niederalkylpiperidin und andere Amine, die zur Bildung von Salzen verwendet werden können.

55 [0008] Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib) in welchen

A

- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann, oder
- für Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl, Butyl, Isobutyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.Butoxycarbonyl,
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert. Butyl steht,

B

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl oder tert. Butyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sec.Butoxy, tert.Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl,

D,E

- gleich oder verschieden sind und
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl stehen, die im Fall des Substituenten D substituiert sind und im Fall des Substituenten E substituiert sein können durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, oder durch eine Gruppe -NR¹R², wobei R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder
- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Tetrazolyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl oder Benzthiazolyl stehen, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert. Butoxycarbonyl substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel -CR¹¹R¹²-Y stehen, worin R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, oder
 - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder R¹¹ und R¹² gemeinsam für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, und

Y - eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-SR^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-OR^{17}$ oder $-N_3$ bedeutet,

wobei

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind, und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder
- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder
- für eine Gruppe $-COR^{15}$ oder $-SO_2R^{16}$ stehen, oder

R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe Piperidin, Piperazin, Morpholin, Morpholin-N-oxid, N-Niederalkylpiperazin, Benzylpiperazin oder Phenylpiperazin bilden,
 R^{15}

- Wasserstoff bedeutet, oder
- eine Gruppe $-NR^{18}R^{19}$ bedeutet, oder
- Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, oder
- gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet,

R^{16}

- gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder Isopentyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes

Benzyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet, oder

- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet,

- eine Gruppe $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

wobei

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{17}

- für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, oder durch eine Gruppe $-NR^1R^2$,
wobei
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methyl-sulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropyl-sulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten,
oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann, oder
- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl oder Benzthiazolyl steht, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl substituiert sein können, oder
- für Benzyl oder Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Iso-

propyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl oder durch eine Gruppe $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,

wobei

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyryl,
- für Tetrahydropyranyl steht, oder
- für Dimethyl-tert.butylsilyl oder Trimethylsilyl steht, oder
- eine Gruppe $-COR^{16}$ bedeutet,

wobei

R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

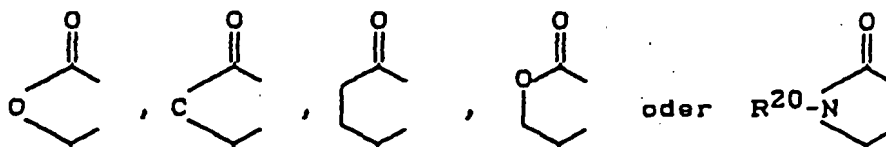
und

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff bedeuten, oder - gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeuten, oder
- Phenyl bedeuten, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,

oder

D und E gemeinsam einen Ring der Formel

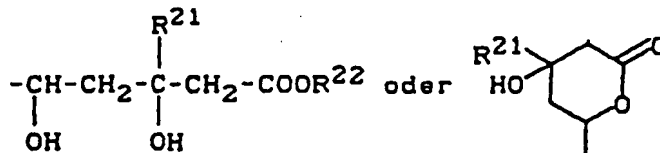


bilden,
worin

R^{20} - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Carbamoyl, Methoxy-carbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,

X - für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht,

R - für eine Gruppe der Formel



steht,

worin

R^{21} - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl bedeutet,

und

R^{22} - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl oder Benzyl bedeutet, oder ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, oder Magnesium- oder Ammoniumion bedeutet, sowie deren Oxidationsprodukte,

[0009] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib)

in welchen

A

- für Thienyl oder Furyl steht, oder
- für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzyloxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl substituiert sein kann,
- für Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl steht,

B

- für Cyclopropyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methoxy, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

D,E gleich oder verschieden sind und

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl stehen, die im Fall des Substituenten D substituiert sind und im Fall des Substituenten E substituiert sein können durch Azido, Fluor, Chlor, Iod, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel NR^1R^2 ,

wobei

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl oder Benzyl stehen, oder durch gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl oder Benzyloxy, oder
- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Phenyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiertes Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Tetrazolyl, Benzthiazolyl oder Benzimidazolyl stehen, oder
- für eine Gruppe der Formel $-CR^{11}R^{12}-Y$ stehen

worin

R^{11} und R^{12} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten, und

Y - eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-S-R^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2R^{16}$ oder $-OR^{17}$ bedeutet,

wobei

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind, und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, oder
 - für eine Gruppe $-COR^{15}$ oder $-SO_2R^{16}$ stehen
- oder R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe Morpholin oder Morpholin-N-oxid bilden, und

R^{15}

- Wasserstoff oder Methyl bedeutet, oder
- eine Gruppe $-NR^{18}R^{19}$ bedeutet, oder
- Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R^{16}

- Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Isopentyl oder Benzyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Methyl oder Chlor substituiertes Phenyl, oder Naphthyl bedeutet,

- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl, oder
- eine Gruppe $-NR^9R^{10}$ bedeutet,
wobei
 R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{17}

- für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel NR^1R^2 ,

wobei

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl oder Benzyl stehen,

oder durch gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl oder Benzyloxy, oder

- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Phenyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiertes Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl oder Benzimidazolyl steht, oder
- für Benzyl oder Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butoxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,

wobei

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl oder
- für Tetrahydropyranyl, oder
- für Dimethyl-tert. butylsilyl oder Trimethylsilyl steht, oder
- eine Gruppe $-COR^{16}$ bedeutet,
wobei

R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

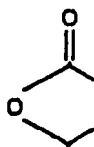
und

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff bedeuten, oder
- Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl bedeuten, oder
- Phenyl bedeuten,

oder

D und E gemeinsam einen Ring der Formel



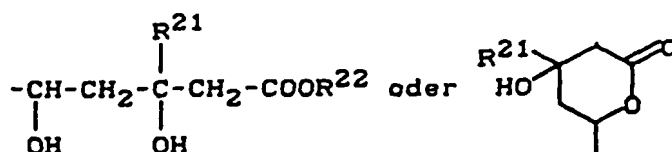
bilden,

X - für eine Gruppe der Formel



(E-konfiguriert) steht, und

R - für eine Gruppe der Formel



steht,

worin

R²¹ - Wasserstoff bedeutet
und

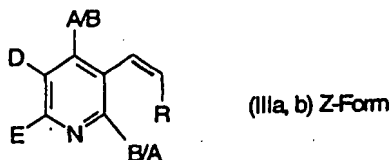
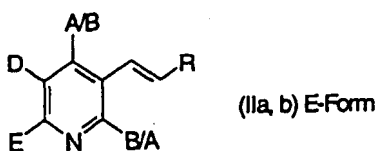
R²² - Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet, oder ein Natrium- oder Kaliumion bedeutet

und deren Oxidationsprodukte.

[0010] Die erfindungsgemäßen substituierten Pyridine der allgemeinen Formel (Ia, b) haben mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome und können daher in verschiedenen stereochemischen Formen existieren. Sowohl die einzelnen Isomeren als auch deren Mischungen sind Gegenstand der Erfindung.

[0011] Je nach der Bedeutung der Gruppe X bzw. des Restes R ergeben sich unterschiedliche Stereoisomere, die im folgenden näher erläutert werden sollten:

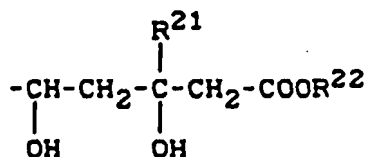
a) Steht die Gruppe -X- für eine Gruppe der Formel -CH=CH-, so können die erfindungsgemäßen Verbindungen in zwei stereoisomeren Formen existieren, die an der Doppelbindung E-konfiguriert (II) oder Z-konfiguriert (III) sein können:



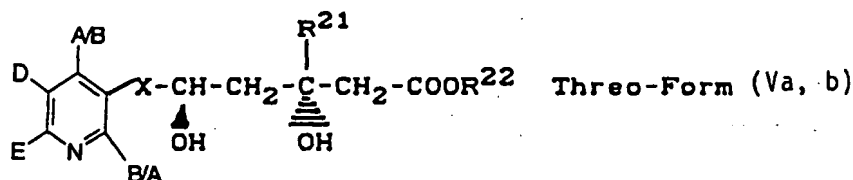
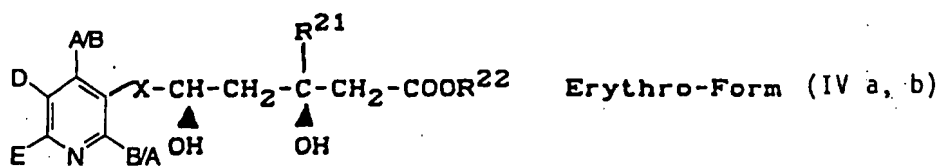
(A, B, D, E und R haben die oben angegebene Bedeutung).

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die E-konfiguriert sind (II).

b) Steht der Rest -R- für eine Gruppe der Formel



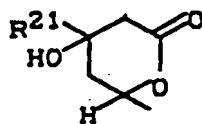
so besitzen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich die beiden Kohlenstoffatome an denen die Hydroxygruppen gebunden sind. Je nach der relativen Stellung dieser Hydroxygruppen zueinander, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der erythro-Konfiguration (IV) oder in der threo-Konfiguration (V) vorliegen.



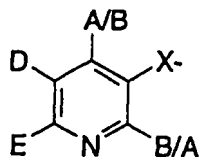
Sowohl von den Verbindungen in Erythro- als auch in Threo-Konfiguration existieren wiederum jeweils zwei Enantiomere, nämlich 3R,5S-Isomeres bzw. 3S,5R-Isomeres (Erythro-Form) sowie 3R,5R-Isomeres und 3S,5S-Isomeres (Threo-Form).

Bevorzugt sind hierbei die Erythro-konfigurierten Isomeren, besonders bevorzugt das 3R,5S-Isomere sowie das 3R,5S-3S,5R-Racemat.

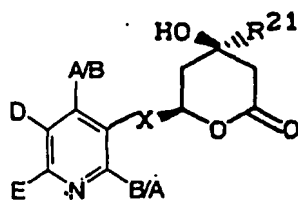
c) Steht der Rest -R- für eine Gruppe der Formel



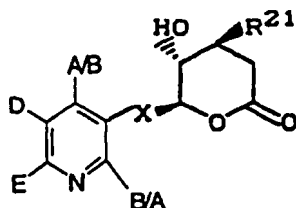
so besitzen die substituierten Pyridine mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich das Kohlenstoffatom an dem die Hydroxygruppe gebunden ist, und das Kohlenstoffatom an welchem der Rest der Formel



gebunden ist. Je nach der Stellung der Hydroxygruppe zur freien Valenz am Lactonring können die substituierten Pyridine als cis-Lactone (VI) oder als trans-Lactone (VII) vorliegen.



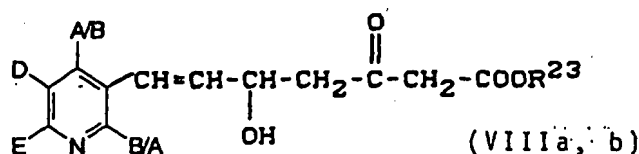
cis-Lacton (VIa, b)



trans-Lacton (VIIa, b)

Sowohl vom cis-Lacton aus als auch vom trans-Lacton existieren wiederum jeweils zwei Isomeren nämlich das 4R,6R-Isomere bzw. das 4S,6S-Isomere (cis-Lacton), sowie das 4R,6S-Isomere bzw. 4S,6R-Isomere (trans-Lacton). Bevorzugte Isomere sind die trans-Lactone. Besonders bevorzugt ist hierbei das 4R,6S-Isomere (trans) sowie das 4R,6S-4S,6R-Racemat.

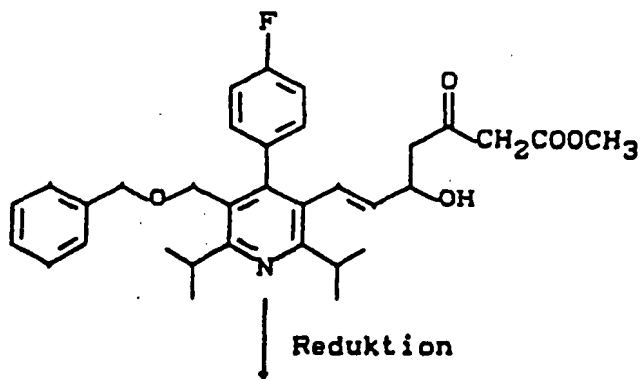
[0012] Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der substituierten Pyridine der allgemeinen Formel (Ia, b) gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Ketone der allgemeinen Formel (VIIIa, b)

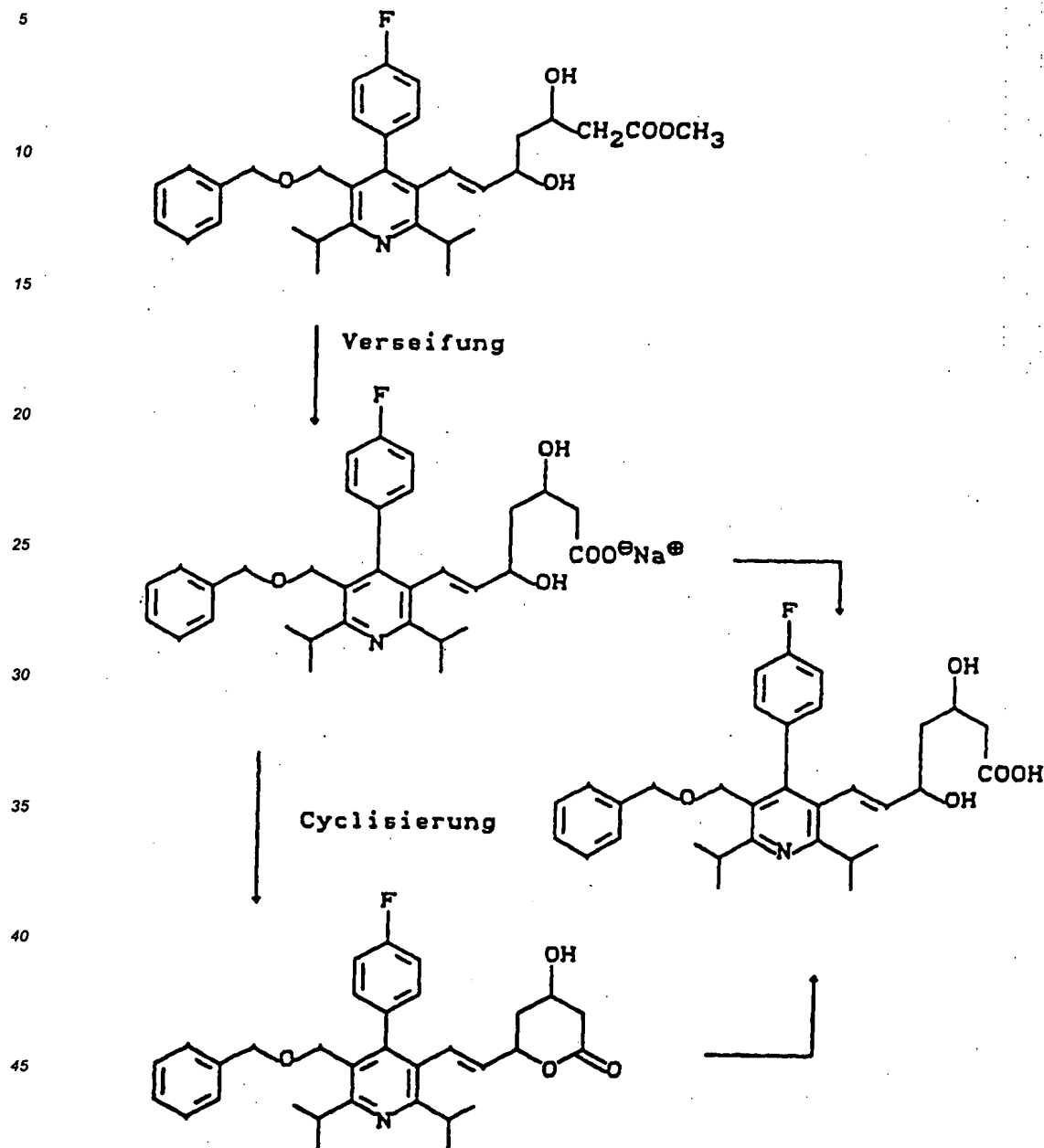


(VIIIa, b)

in welcher A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben, und R²³ - für Alkyl steht, reduziert, im Fall der Herstellung der Säuren die Ester verseift, im Fall der Herstellung der Lactone die Carbonsäuren cyclisiert, im Fall der Herstellung der Salze entweder die Ester oder die Lactone verseift, im Fall der Herstellung der Ethylenverbindungen (X = -CH₂-CH₂-) die Ethenverbindungen (X = -CH=CH-) nach üblichen Methoden hydriert, und gegebenenfalls Isomeren trennt.

[0013] Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Formelschema erläutert werden:





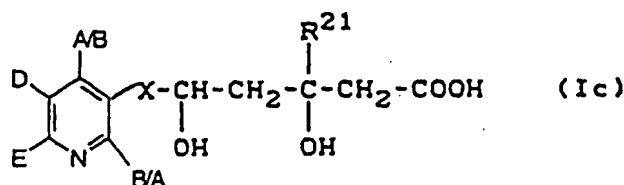
[0014] Die Reduktion kann mit den üblichen Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-borate, Natrium-trialkyl-hydrido-boraten, Natrium-cyano-trihydrido-borat oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Na-

triethylborhydrid, in Anwesenheit von Triethylboran durchgeführt.

[0015] Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie beispielsweise Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, oder Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol. Ebenso ist es möglich Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

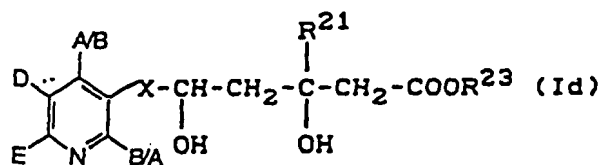
[0016] Besonders bevorzugt wird die Reduktion der Ketongruppe zur Hydroxygruppe unter Bedingungen durchgeführt, bei denen die übrigen funktionellen Gruppen wie beispielsweise Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -80°C bis + 30°C. Darüberhinaus ist es auch möglich, die Reduktion der Carbonylgruppe und die Reduktion der Doppelbindung in zwei getrennten Schritten durchzuführen.

[0017] Die Carbonsäuren im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Ic)



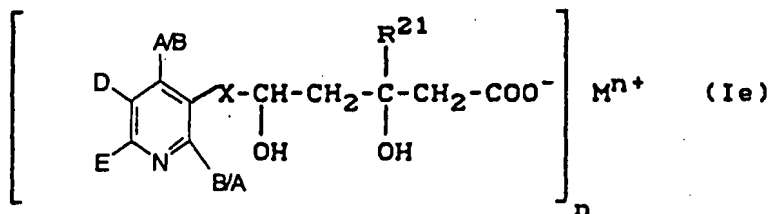
in welcher A, B, D, E und R²⁰ die oben angegebene Bedeutung haben.

[0018] Die Carbonsäureester im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Id)



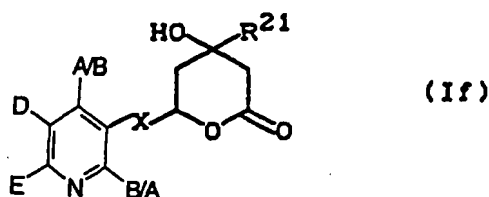
in welcher A, B, D, E, und R²¹ die oben angegebene Bedeutung haben, und R²³ - für Alkyl steht.

[0019] Die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (Ie)



in welcher A, B, D, E und R²¹ die oben angegebene Bedeutung haben, und Mⁿ⁺ für ein Kation steht, wobei n die Wertigkeit angibt.

[0020] Die Lactone im Rahmen der allgemeinen Formel (I) entsprechen der Formel (If)



in welcher

A, B, D, E und R²¹ die oben angegebene Bedeutung haben.

[0021] Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ic) werden im allgemeinen die Carbonsäureester der allgemeinen Formel (Id) oder die Lactone der allgemeinen Formel (If) nach üblichen Methoden verseift. Die Verseifung erfolgt im allgemeinen indem man die Ester oder die Lactone in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt, wobei im allgemeinen zunächst die Salze der allgemeinen Formel (Ie) entstehen, die anschließend in einem zweiten Schritt durch Behandeln mit Säure in die freien Säuren der allgemeinen Formel (Ic) überführt werden können.

[0022] Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butanolat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

[0023] Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

[0024] Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C durchgeführt.

[0025] Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

[0026] Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol bezogen auf 1 mol des Esters bzw. des Lactons eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

[0027] Bei der Durchführung der Reaktion entstehen im ersten Schritt die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen (Ie) als Zwischenprodukte, die isoliert werden können. Die erfindungsgemäßen Säuren (Ic) erhält man durch Behandeln der Salze (Ie) mit üblichen anorganischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Mineralsäuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Es hat sich bei der Herstellung der Carbonsäuren (Ic) hierbei als vorteilhaft erwiesen, die basische Reaktionsmischung der Verseifung in einem zweiten Schritt ohne Isolierung der Salze anzusäuern. Die Säuren können dann in üblicher Weise isoliert werden.

[0028] Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Lactone der Formel (If) werden im allgemeinen die erfindungsgemäßen Carbonsäuren (Ic) nach üblichen Methoden cyclisiert, beispielsweise durch Erhitzen der entsprechenden Säure in inerten organischen Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Molsieb.

[0029] Als Lösemittel eignen sich hierbei Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Erdölfraktionen, oder Tetralin oder Diglyme oder Triglyme. Bevorzugt werden Benzol, Toluol oder Xylol eingesetzt. Ebenso ist es möglich Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt verwendet man Kohlenwasserstoffe, insbesondere Toluol, in Anwesenheit von Molsieb.

[0030] Die Cyclisierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -40°C bis +200°C, bevorzugt von -25°C bis +50°C durchgeführt.

[0031] Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

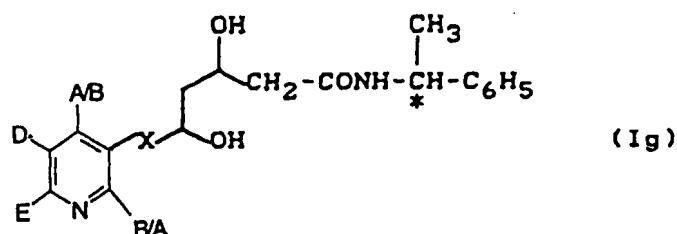
[0032] Darüberhinaus wird die Cyclisierung auch in inerten organischen Lösemitteln, mit Hilfe von cyclisierenden bzw. wasserabspaltenden Agentien durchgeführt. Als wasserabspaltende Agentien werden hierbei bevorzugt Carbodiimide verwendet. Als Carbodiimide werden bevorzugt N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid-Paratoluolsulfonat, N-Cyclohexyl-N'-[2-(N"-methylmorpholinium)ethyl]carbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid eingesetzt.

[0033] Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Chlorkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Erdölfraktionen. Besonders bevorzugt werden Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, oder Erdölfraktionen. Besonders bevorzugt werden Chlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff eingesetzt.

[0034] Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +80°C, bevorzugt von +10°C bis +50°C durchgeführt.

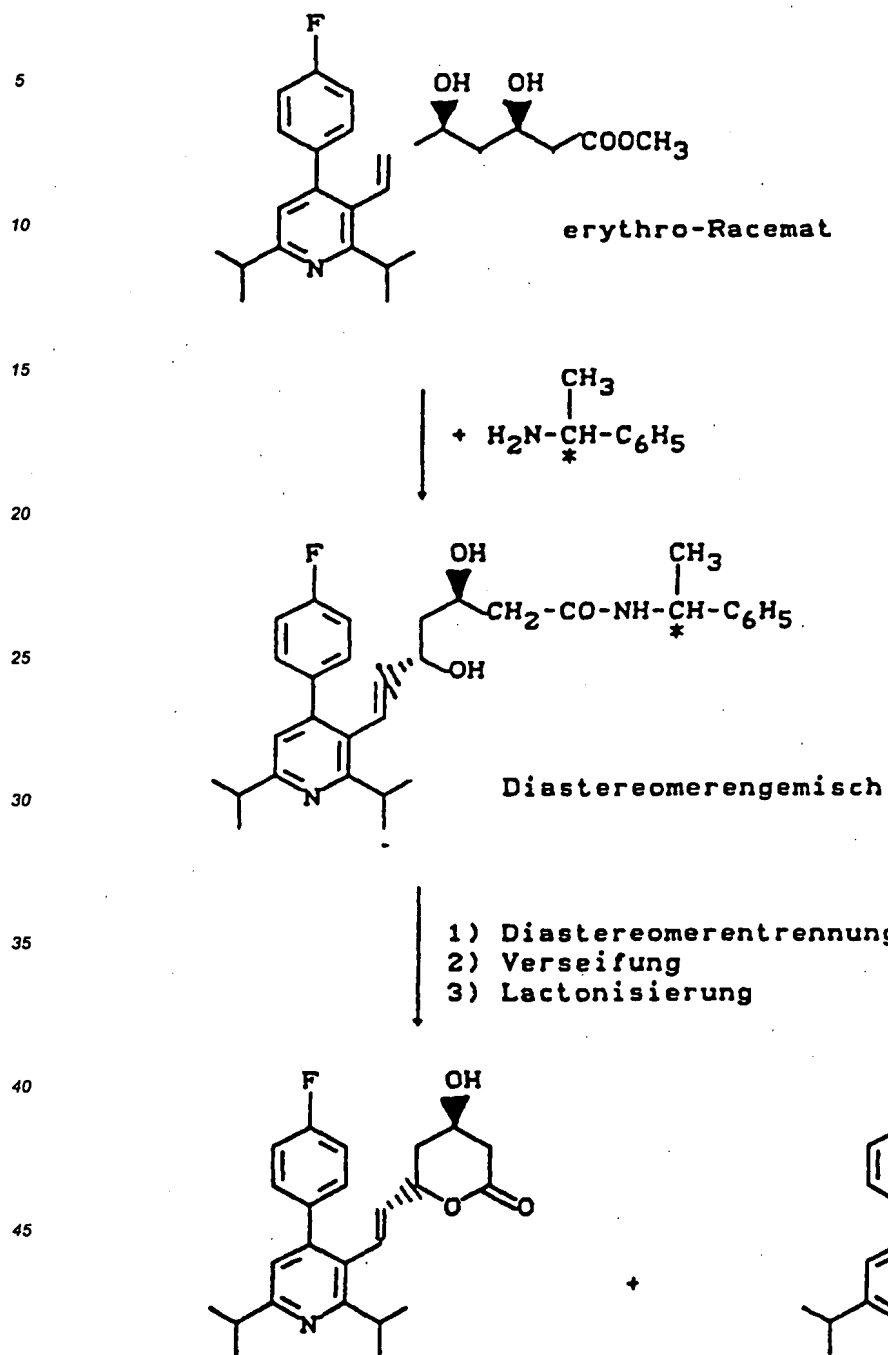
[0035] Bei der Durchführung der Cyclisierung hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Cyclisierungsmethode mit Hilfe von Carbodiimiden als dehydratisierenden Agentien einzusetzen.

[0036] Die Trennung der Isomeren in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile erfolgt im allgemeinen nach üblichen Methoden wie sie beispielsweise von E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962 beschrieben werden. Bevorzugt wird hierbei die Trennung der Isomeren auf der Stufe der racemischen Ester. Besonders bevorzugt wird hierbei die racemische Mischung der trans-Lactone (VII) durch Behandeln entweder mit D-(+)- oder L-(-)- α -Methylbenzylamin nach üblichen Methoden in die diastereomeren Dihydroxyamide (Ig)



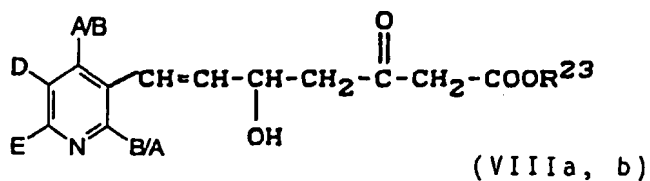
[0037] überführt, die anschließend wie üblich durch Chromatographie oder Kristallisation in die einzelnen Diastereomeren getrennt werden können. Anschließend Hydrolyse der reinen diastereomeren Amide nach üblichen Methoden, beispielsweise durch Behandeln der diastereomeren Amide mit anorganischen Basen wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Wasser und/oder organischen Lösemitteln wie Alkoholen z.B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, ergeben die entsprechenden enantiomerenreinen Dihydroxysäuren (Ic), die wie oben beschrieben durch Cyclisierung in die enantiomerenreinen Lactone überführt werden können. Im allgemeinen gilt für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in enantiomerenreiner Form, daß die Konfiguration der Endprodukte nach der oben beschriebenen Methode abhängig ist von der Konfiguration der Ausgangsstoffe.

[0038] Die Isomerentrennung soll im folgenden Schema beispielhaft erläutert werden:

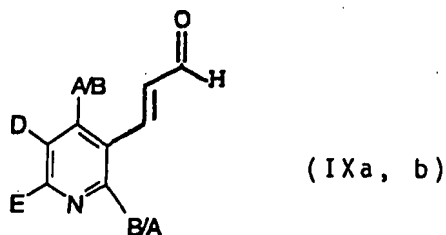


[0039] Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Ketone (VIII) sind neu.

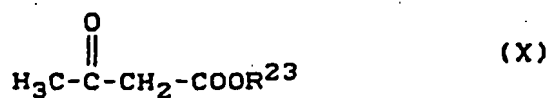
[0040] Es wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ketone der allgemeinen Formel (VIIIa, b)



10 in welcher
A, B, D, E und R²³ die oben angegebene Bedeutung haben,
gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man
Aldehyde der allgemeinen Formel (IXa, b)

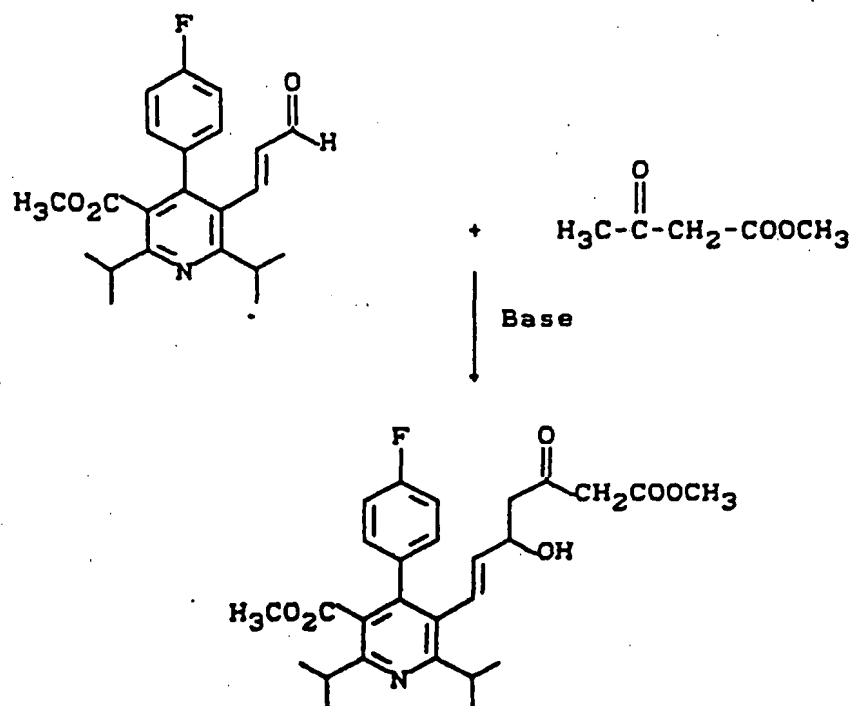


25 in welcher
A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung haben,
in inerten Lösemitteln mit Acetessigester der allgemeinen Formel (X)



in welcher
R²³ die oben angegebene Bedeutung hat,
in Anwesenheit von Basen umsetzt.

40 [0041] Das erfindungsgemäße Verfahren kann beispielsweise durch folgendes Formelschema erläutert werden:



[0042] Als Basen kommen hierbei die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec. Butyllithium, tert. Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethyldisilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Basen einzusetzen. Besonders bevorzugt werden N-Butyllithium oder Natriumhydrid oder deren Gemisch eingesetzt.

[0043] Als Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethoxyethan, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Cyclohexan, Hexan oder Erölfractionen. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt werden Ether wie Diethylether oder Tetrahydrofuran verwendet.

[0044] Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -80°C bis $+50^\circ\text{C}$, bevorzugt von -20°C bis Raumtemperatur durchgeführt.

[0045] Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt, es ist aber auch möglich das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen, z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar.

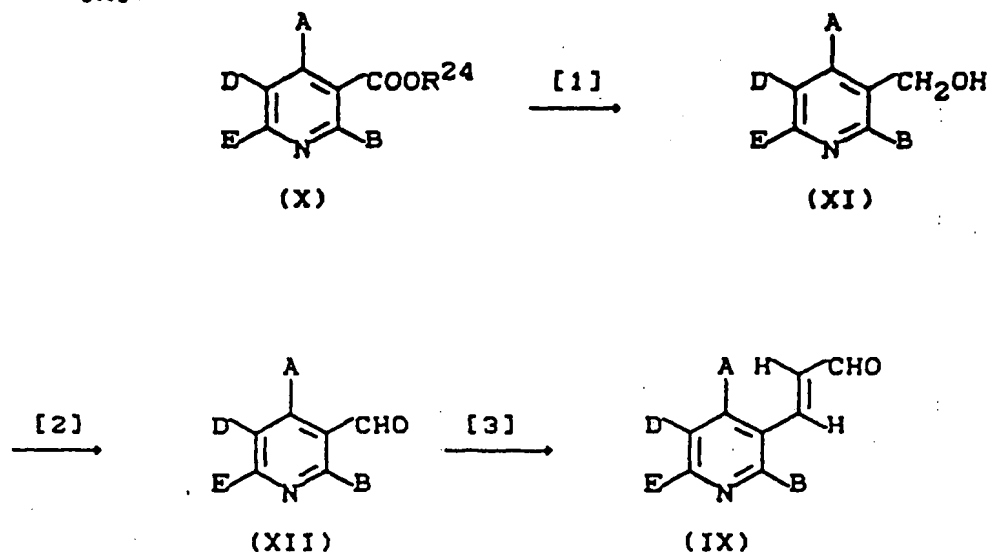
[0046] Bei der Durchführung des Verfahrens wird der Acetessigester im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 2, bevorzugt von 1 bis 1,5 mol, bezogen auf 1 mol des Aldehyds eingesetzt.

[0047] Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Acetessigester der Formel (X) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [Beilstein's Handbuch der organischen Chemie III, 632; 438].

[0048] Als Acetessigester für das erfindungsgemäße Verfahren seien beispielsweise genannt: Acetessigsäuremethylester, Acetessigsäureethylester, Acetessigsäurepropylester, Acetessigsäureisopropylester.

[0049] Die Herstellung der als Ausgangsstoffe eingesetzten Aldehyde der allgemeinen Formel (IX) soll im folgenden beispielhaft für die Verbindungen des Typs (Ia) erläutert werden.

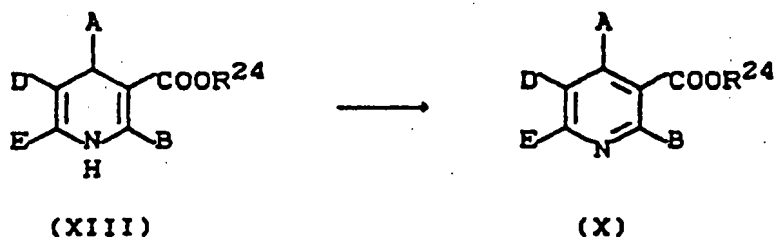
[A]



[0050] Hierbei werden gemäß Schema A Pyridine der Formel (X), in welchen R^{24} für einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, im ersten Schritt [1] in inerten Lösemitteln wie Ethern, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise Tetrahydrofuran, mit Metallhydriden als Reduktionsmittel, beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Natriumbis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat, in Temperaturbereichen von -70°C bis $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise von -70°C bis Raumtemperatur, bzw. von Raumtemperatur bis 70°C je nach verwendetem Reduktionsmittel zu den Hydroxymethylverbindungen (XI) reduziert. Vorzugsweise wird die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 80°C durchgeführt. Die Hydroxymethylverbindungen (XI) werden im zweiten Schritt [2] nach üblichen Methoden zu den Aldehyden (VII) oxidiert. Die Oxidation kann beispielsweise mit Pyridiniumchlorochromat, gegebenenfalls in Anwesenheit von Aluminiumoxid, in inerten Lösemitteln wie Chlorkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Methylenchlorid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 60°C , bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt werden, oder aber mit Trifluoressigsäure/Dimethylsulfoxid nach den üblichen Methoden der Swern Oxidation durchgeführt werden. Die Aldehyde (XII) werden im dritten Schritt [3] mit Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat in Anwesenheit von Natriumhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern, beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise in Tetrahydrofuran, in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+40^\circ\text{C}$, vorzugsweise von -5°C bis Raumtemperatur zu den Aldehyden (IX) umgesetzt.

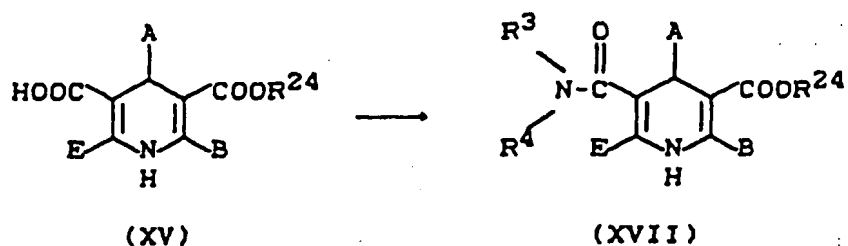
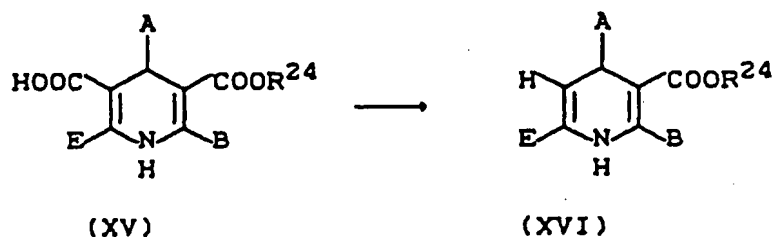
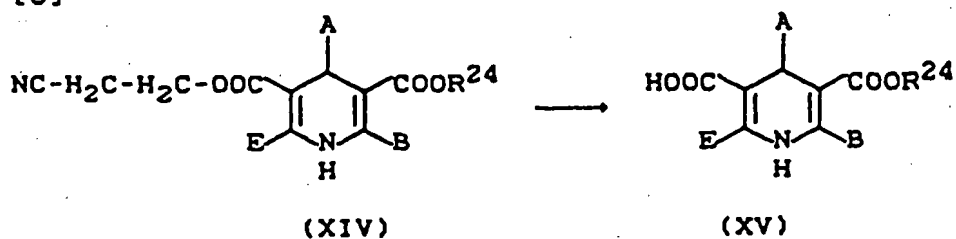
[0051] Die hierbei als Ausgangsstoffe eingesetzten Pyridine der Formel (X) erhält man hierbei im allgemeinen gemäß Schema B durch Oxidation von Dihydropyridinen (XIII), die wiederum je nach der Bedeutung des Restes D durch Variation der entsprechenden funktionellen Gruppen erhalten wurden. Die hierbei als Ausgangsstoffe eingesetzten Dihydropyridine sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [EP-A 88 276, DE-A 28 47 236]. Die Oxidation der Dihydropyridine (XIII) zu den Pyridinen (X) kann beispielsweise mit Chromoxid in Eisessig in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+150^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei Rückflußtemperatur, oder mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon als Oxidationsmittel in inerten Lösemitteln wie Chlorkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Methylenchlorid in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+100^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

[B]

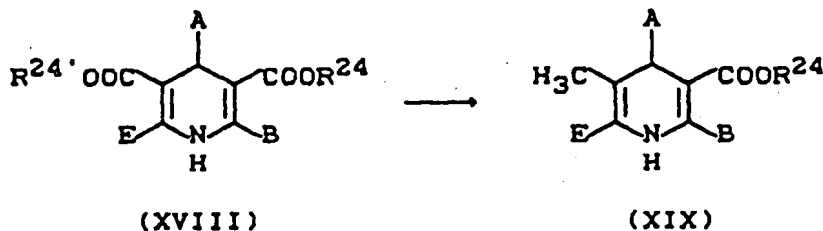


[0052] Die Variation des Restes D soll in den folgenden Reaktionsgleichungen an einigen Beispielen erläutert werden:

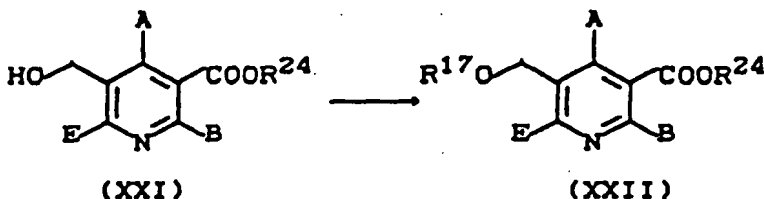
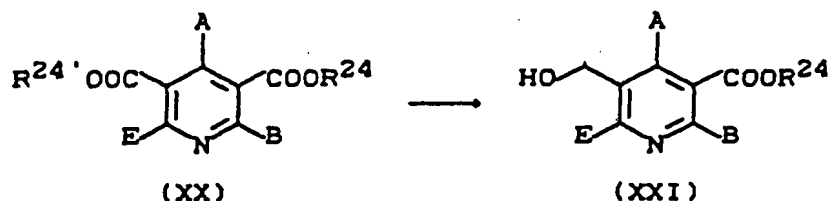
[C]



[0053] Die Dihydropyridine (XIV) können zu den Dihydropyridincarbonsäuren (XV) verseift werden, beispielsweise durch Umsetzung mit einem Alkalihydroxyd in Dimethoxyethan bei Raumtemperatur. Die Dihydropyridincarbonsäuren (XV) können beispielsweise durch Erhitzen auf 200°C in Diethylenglykol zu den Dihydropyridinen (XVI) decarboxyliert werden. Außerdem können die Dihydropyridincarbonsäuren (XV) nach bekannten Methoden zu den Dihydropyridincarbonsäureamiden (XVII) umgesetzt werden, beispielsweise durch Reaktion mit Dicyclohexylcarbodiimid.



10 [0054] Die Dihydropyridine (XVIII) können mit üblichen Reduktionsmitteln zu den Dihydropyridinen (XIX) reduziert werden, beispielsweise durch Umsetzung Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur oder in der Siedehitze.



35

40 [0055] Die Pyridine (XX), die wie oben beschrieben, aus den Dihydropyridinen (XVIII) durch Oxidation hergestellt werden, können durch geeignete Reduktionsmittel, wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in inerten Lösemitteln, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, zu den Pyridinen (XXI) reduziert werden.

45 [0056] Die Pyridine (XXI) können nach bekannten Methoden zu den Pyridinen (XXII) umgesetzt werden, beispielsweise durch Reaktion mit einem Alkyl- oder Benzylhalogenat in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid oder beispielsweise durch Umsetzung mit einem Trialkylsilylhalogenid oder einem Säurehalogenid in Gegenwart einer Base wie Imidazol, Pyridin oder Triethylamin. Die Hydroxygruppe der Pyridine (XXI) kann nach bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe überführt werden, z.B. durch Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid, Thionylchlorid oder Methansulfonsäurechlorid in Gegenwart einer Base. Die Abgangsgruppe kann dann nach bekannten Methoden gegen Nucleophile ausgetauscht werden.

50 [0057] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können in Arzneimitteln eingesetzt werden. Insbesondere sind sie Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) Reduktase und infolge dessen Inhibitoren der Cholesterolsynthese. Sie können deshalb zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie, Lipoproteinämie oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewirken außerdem eine Senkung des Cholesteringehaltes im Blut.

55 [0058] Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 98-Gew.-%, bevorzugt 1 bis 90 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

[0059] Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiertmitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

[0060] Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfractionen), pflanzliche Öle (z.B. Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin), Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel (z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fettalkohol-Ether, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiertmittel (z.B. Lignin-Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat).

[0061] Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral, perlingual oder intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

[0062] Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

[0063] Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

[0064] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt.

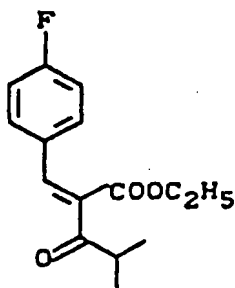
[0065] So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

(E/Z)-4-Carboxyethyl-5-(4-fluorphenyl)-2-methyl-pent-4-en-3-on

[0066]



[0067] 62 g (0,5 Mol) 4-Fluorbenzaldehyd und 79 g (0,5 mol) Isobutyrylessigsäureethylester werden in 300 ml Isopropanol vorgelegt und mit einem Gemisch aus 2,81 ml (28 mmol) Piperidin und 1,66 ml (29 mmol) Essigsäure in 40 ml Isopropanol versetzt. Man läßt 48 Stunden bei Raumtemperatur rühren, engt im Vakuum ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum.

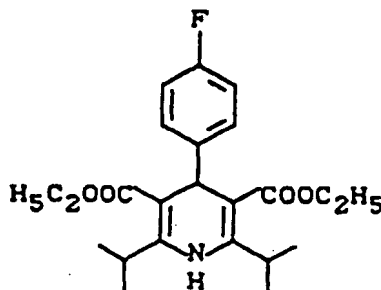
Kp 0,5 mm: 127°C

Ausbeute: 108,7 g (82,3% der Theorie)

Beispiel 2

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

[0068]



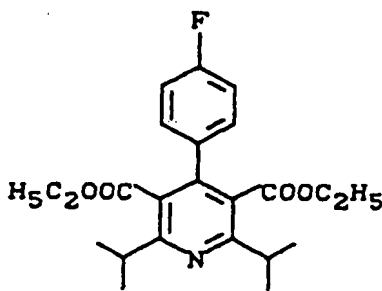
[0069] 98 g (0,371 mol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden mit 58,3 g (0,371 mol) 3-Amino-4-methyl-pent-2-ensäureethylester in 300 ml Ethanol 18 h am Rückfluß gekocht. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und die nicht umgesetzten Ausgangsmaterialien im Hochvakuum bei 130°C abdestilliert. Den zurückbleibenden Sirup verrührt man mit n-Hexan und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit n-Hexan nach und trocknet im Exsikkator. Ausbeute: 35 g (23,4% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,1 - 1,3 (m, 18H); 4,05 - 4,25 (m, 6H); 5,0 (s, 1H); 6,13 (s, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,2 (m, 2H) ppm.

Beispiel 3

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

[0070]



[0071] Zu einer Lösung von 6,6 g (16,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 in 200 ml Methylenchlorid p.A. gibt man 3,8 g (16,4 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Dann wird über Kieselgur abgesaugt, die Methylenchloridphase dreimal mit je 100 ml Wasser extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh, ø 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

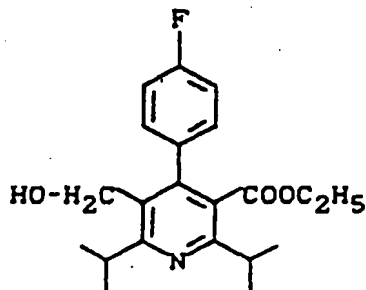
Ausbeute: 5,8 g (87,9% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (t, 6H); 1,41 (d, 12H); 3,1 (m, 2H); 4,11 (q, 4H); 7,04 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 4

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0072]



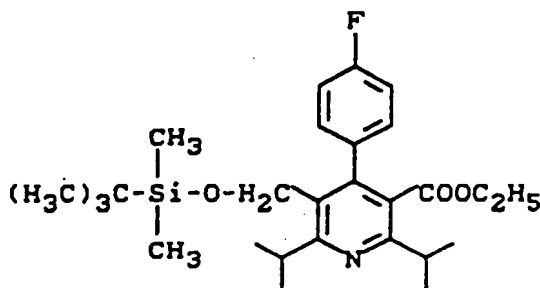
[0073] Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 9,2 g (23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3 in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -10°C bis -5°C 21 ml (80,5 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol und rührt 5 h bei Raumtemperatur. Nach Abkühlen auf 0°C tropft man vorsichtig 100 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit je 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an einer Säule (200 g Kieselgel 70-230 mesh, ø 4,5 cm, mit Essigester/Petrolether 3:7) chromatographiert.

Ausbeute: 7,2 g (87,2% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (t, 3H); 1,31 (m, 12H); 3,05 (m, 1H); 3,48 (m, 1H), 3,95 (q, 2H); 4,93 (d, 2H); 7,05 - 7,31 (m, 4H) ppm.
Beispiel 5

5-(tert. Butyldimethylsilyloxymethyl)-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0074]



[0075] Zu einer Lösung von 4,5 g (12,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 50 ml Dimethylformamid gibt man bei Raumtemperatur 2,1 g (13,8 mmol) tert. Butyldimethylsilylchlorid, 1,8 g (27,5 mmol) Imidazol und 0,05 g 4-Dimethylaminopyridin. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, mit 200 ml Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Die Mischung wird dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (150 g Kieselgel, 70-230 mesh, ø 4 cm, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 4,2 g (73,7% der Theorie)

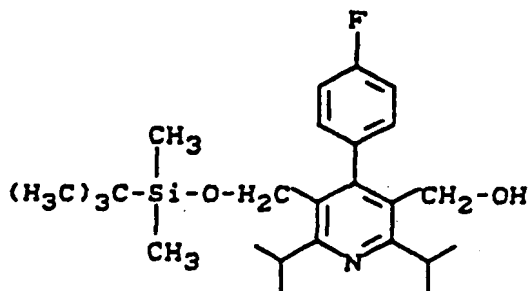
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,02 (t, 3H); 1,35 (m, 12H); 3,1 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 4,03 (q, 2H); 4,4

(s, 2H); 7,05 - 7,40 (m, 4H) ppm.

Beispiel 6

3-(tert. Butyldimethylsilyloxymethyl)-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin

[0076]



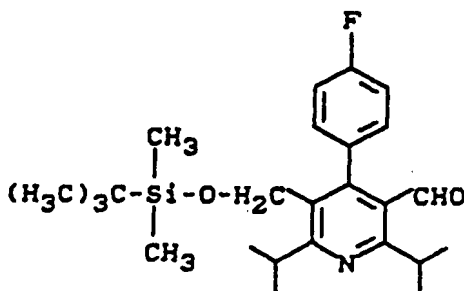
[0077] Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 4,2 g (9,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5 in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C 9,2 ml (32,2 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Nach Abkühlen auf 0°C tropft man vorsichtig 100 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit je 100 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh, ø 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 2:8) chromatographiert. Ausbeute: 2,4 g (60% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,2 (s, 6H); 1,11 (s, 9H); 1,6 (m, 12H); 3,7 (m, 2H); 4,55 (s, 2H); 4,65 (d, 2H); 7,35 - 7,55 (m, 4H) ppm.

Beispiel 7

5-(tert. Butyldimethylsilyloxymethyl)-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd

[0078]



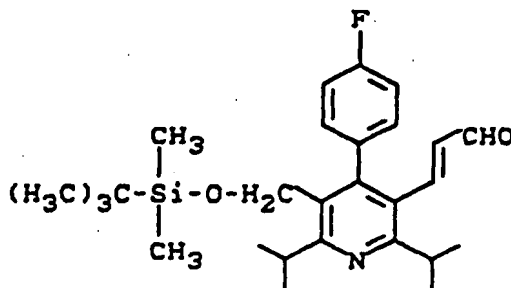
[0079] Zu einer Lösung von 2,7 g (6,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6 in 50 ml Methylenchlorid gibt man 1,24g (12,4 mmol) neutrales Aluminiumoxid und 2,7 g (12,4 mmol) Pyridiniumchlorochromat und rührt 1 h bei Raumtemperatur. Man saugt über Kieselgur ab und wäscht mit 200 ml Methylenchlorid nach. Die Methylenchloridphase wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh, ø 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 2 g (77% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,35 (m, 12H); 3,5 (m, 1H); 3,9 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 7,15 - 7,35 (m, 4H); 9,8 (s, 1H) ppm.

Beispiel 8

(E)-3-[5-tert. Butyldimethylsilyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-prop-2-enal

[0080]

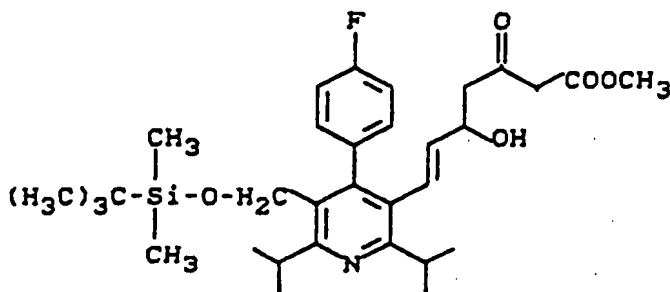
[0081] Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 180 mg (6 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 15 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -5°C 1,6 g (6 mmol) Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat gelöst in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran. Nach 30 min werden bei derselben Temperatur 2 g (4,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7 in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft und 30 min zum Rückfluß erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz in 200 ml eiskaltes Wasser gegeben und dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand in 70 ml Toluol aufgenommen, mit einer Lösung von 0,9 g (7 mmol) Oxalsäure-Dihydrat in 30 ml Wasser versetzt und 30 min zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die Phasen getrennt, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh ø 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 2 g (95% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,38 (m, 12H); 3,36 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 6,03 (dd, 1H); 7,12-7,35 (m, 5H); 9,45 (d, 1H) ppm.

Beispiel 9

Methyl-(E)-7-[5-tert. butyldimethylsilyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

[0082]

[0083] Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 330 mg (11 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -5°C 1,02 g (8,8 mmol) Acetessigsäuremethylester in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran. Nach 15 min werden bei derselben Temperatur 5,5 ml (8,8 mmol) 15%iges Butyllithium in n-Hexan zugetropft und 15 min nachgerührt. Anschließend werden 2 g (4,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 8 gelöst in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran zu einer Lösung von 1,9 g (3,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 9 in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man bei

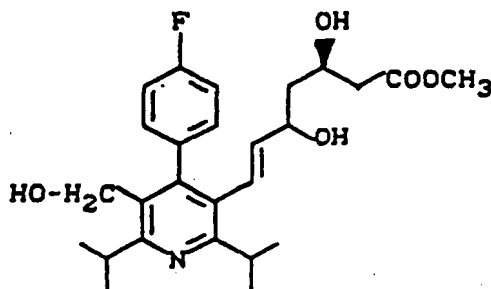
Raumtemperatur 4,5 ml (4,5 mmol) 1 M Triethylboran-Lösung in Tetrahydrofuran, leitet während 5 min Luft durch die Lösung und kühlt auf -30°C Innentemperatur ab. Es werden 160 mg (4,5 mmol) Natriumborhydrid und langsam 3 ml Methanol zugegeben, 30 min bei -30°C gerührt und dann mit einem Gemisch von 12 ml 30%igem Wasserstoffperoxid und 25 ml Wasser versetzt. Die Temperatur läßt man dabei bis 0°C ansteigen und rührt noch 30 min nach. Die Mischung wird dreimal mit je 70 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (80 g Kieselgel 230-400 mesh, ø 2,5 cm, mit Essigester/Petrolether 4:6) chromatographiert. Ausbeute: 1,5 g (78,9% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,9 (s, 9H); 1,35 (m, 12H); 1,5 (m, 2H); 2,5 (m, 2H); 3,35 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,45 (m, 3H); 5,32 (dd, 1H); 6,38 (d, 1H); 7,05 - 7,25 (m, 4H) ppm.

Beispiel 11

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0084]



[0085] Zu 8,4 g (14,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 10 gelöst in 135 ml Methanol gibt man 15 ml 0,1 N Salzsäure und rührt 4 Tage bei Raumtemperatur. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether 4:6) chromatographiert.

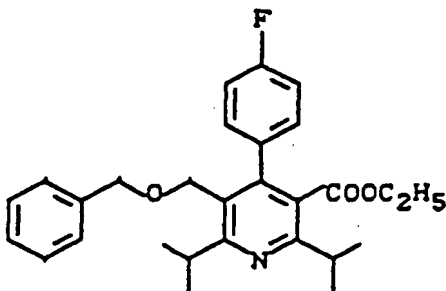
Ausbeute: 3,5 g (52,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (m, 6H); 1,33 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,41 (m, 2H); 3,30 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,28 (m, 1H); 4,39 (d, 2H); 5,25 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,08 (m, 4H) ppm.

Beispiel 12

5-Benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0086]



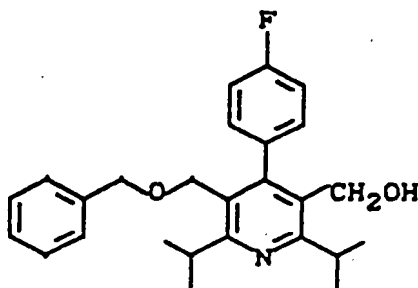
[0087] Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 414 mg (13,8 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 20 ml Dimethylformamid bei 0°C 4,5 g (12,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 50 ml Dimethylformamid und rührt 30 min. bei derselben Temperatur. Anschließend werden 1,65 ml (13,8 mmol) Benzylbromid in 20 ml Dimethylformamid zugetropft und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird bei 0°C auf 300 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (100 g Kieselgel 70-230 mesh, ø 3,5 cm, mit Essigester/Petrolether 1:10) chromatographiert. Ausbeute: 2,6 g (46,4% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (t, 3H); 1,3 (m, 12H); 3,05 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,97 (q, 2H); 4,2 (s, 2H); 4,38 (s, 2H); 7,02 (m, 2H); 7,25 (m, 7H) ppm.

Beispiel 13

3-Benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin

[0088]



[0089] 2,5 g (5,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 12 werden analog Beispiel 6 umgesetzt.

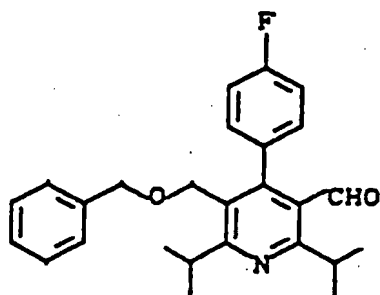
Ausbeute: 1,5 g (68% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (m, 12H); 3,35 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 4,13 (s, 2H); 4,35 (m, 4H); 7,08 (m, 2H); 7,25 (m, 7H) ppm.

Beispiel 14

5-Benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd

[0090]



[0091] 1,5 g (3,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 13 werden analog Beispiel 7 umgesetzt.

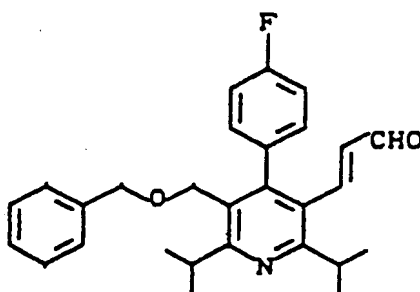
Ausbeute: 1,1 g (75,9% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (m, 12H); 3,4 (m, 1H); 3,85 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 4,38 (s, 2H); 7,05 - 7,35 (m, 9H); 9,75 (s, 1H) ppm.

Beispiel 15

(E)-3-[5-Benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]-prop-2-enal

[0092]



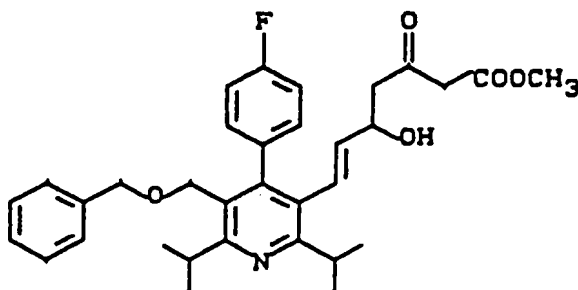
[0093] 1,1 g (2,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14 werden analog Beispiel 8 umgesetzt.

Ausbeute: 450 mg (38,8% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,35 (m, 12H); 3,35 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 4,21 (s, 2H); 4,41 (s, 2H); 6,0 (dd, 1H); 7,05 - 7,4 (m, 10H); 9,38 (d, 1H) ppm.Beispiel 16

Methyl-(E)-7-[5-benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

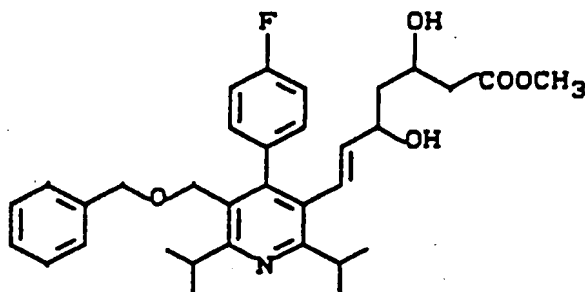
[0094]



[0095] 431 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15 werden analog Beispiel 9 umgesetzt. Ausbeute: 300 mg (54,8% der Theorie)

Beispiel 17

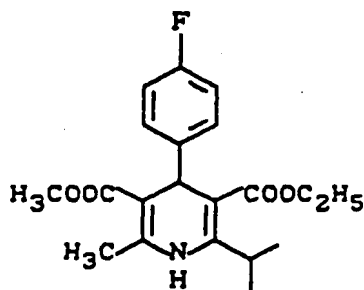
Methyl-erythro-(E)-7-[3-benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0096]**[0097]** 300 mg (0,55 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16 werden analog Beispiel 10 umgesetzt.

Ausbeute: 180 mg (59,6% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 - 1,35 (m, 12H); 1,4 (m, 2H); 2,41 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 4,28 (m, 1H); 4,35 (s, 2H); 5,25 (dd, 1H); 6,3 (d, 1H); 6,95 - 7,35 (m, 9H) ppm.**Beispiel 18**

1,4-Dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methylpyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester

[0098]**[0099]** 15 g (56,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 und 6,5 g (56,8 mol) 3-Aminocrotonsäuremethylester werden in 150 ml Ethanol 20 h am Rückfluß gekocht. Die Mischung wird abgekühlt, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (250 g Kieselgel 70-230 mesh, ϕ 4,5 cm, mit Essigester/Petrolether 3:7) chromatographiert.

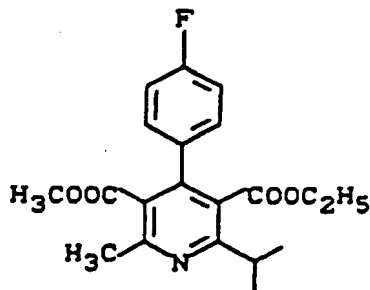
Ausbeute: 13,6 g (66,3% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (m, 9H); 2,35 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 4,12 (m, 3H); 4,98 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 19

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethyl-5-methylester

[0100]



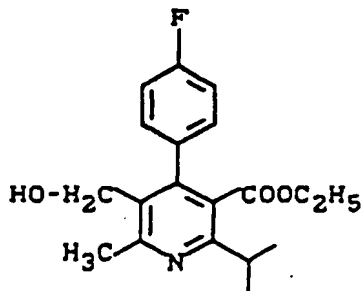
[0101] 13,5 g (37,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 18 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 9,5 g (70,9% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H); 1,31 (d, 6H); 2,6 (s, 3H); 3,11 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 4,03 (q, 2H); 7,07 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.Beispiel 20

4-(4-Fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methylpyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0102]



[0103] Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 9,5 g (26,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran bei 0°C 26,5 ml (92,75 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C, tropft man vorsichtig 200 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit je 150 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an einer Säule (200 g Kieselgel 70-230 mesh, ϕ 4,5 cm, mit Essigester/ Petrolether 2: 8) chromatographiert.

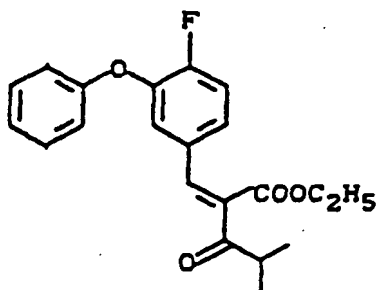
Ausbeute: 4,2 g (48,2% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H); 1,3 (d, 6H); 2,73 (s, 3H); 3,05 (m, 1H); 3,98 (q, 2H); 4,45 (d, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 21

(E/Z)-4-Carboxyethyl-5-(4-fluor-3-phenoxyphenyl)-2-methyl-pent-4-en-3-on

[0104]

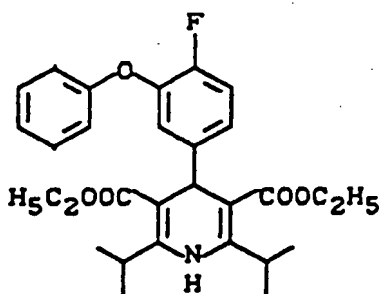


[0105] 49 g (0,31 mol) Isobutyrylessigsäureethylester und 67 g (0,31 mol) 3-Phenoxy-4-fluorbenzaldehyd werden in 300 ml Isopropanol vorgelegt und mit einem Gemisch aus 1,81 ml (18 mmol) Piperidin und 1,06 ml (18,6 mmol) Essigsäure in 30 ml Isopropanol versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, engt dann im Vakuum ein und trocknet im Hochvakuum. Ausbeute: 110 g (wurde ohne weitere Reinigung in Beispiel 22 eingesetzt).

Beispiel 22

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluor-3-phenoxy-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

[0106]



[0107] 30 g (84,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21 und 13,2 g (84,3 mmol) 3-Amino-4-methyl-pent-2-en-säure-ethylester werden in 150 ml Ethanol über Nacht am Rückfluß gekocht. Man kühlt die Mischung auf 0°C, saugt den ausgefallenen Niederschlag ab, wäscht mit Petrolether nach und trocknet im Exsikkator.

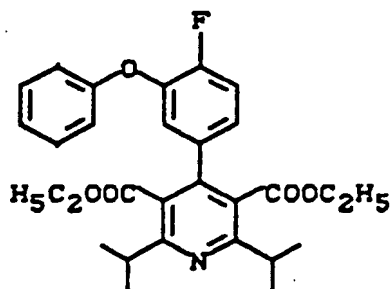
Ausbeute: 18,4 g (44,2% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 - 1,25 (m, 18H); 4,05 - 4,2 (m, 6H); 4,95 (s, 1h); 6,03 (s, 1H); 6,85 - 7,1 (m, 6H); 7,3 (m, 2H) ppm.

Beispiel 23

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluor-3-phenoxy-phenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

[0108]



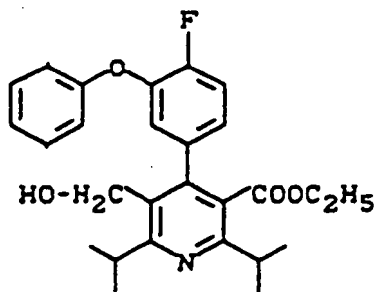
[0109] 18,4 g (37,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 17,6 g (96% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 (t, 6H); 1,29 (d, 12H); 3,08 (m, 2H); 4,05 (q, 4H); 6,95 - 7,35 (m, 8H) ppm.Beispiel 24

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluor-3-phenoxy-phenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0110]



[0111] 10 g (20,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23 werden analog Beispiel 4 umgesetzt.

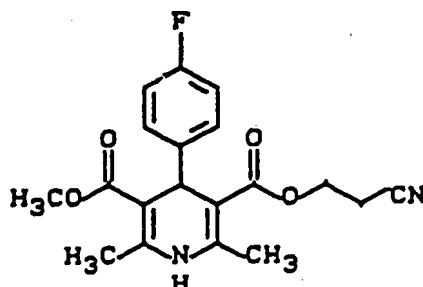
Ausbeute: 4,9 g (59,0% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,07 (t, 3H); 1,3 (m, 12H); 3,04 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 4,05 (m, 2H); 4,45 (s, 2H); 6,95 - 7,4 (m, 8H) ppm.

Beispiel 25

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäuremethyl-(2-cyanethyl)-ester

[0112]



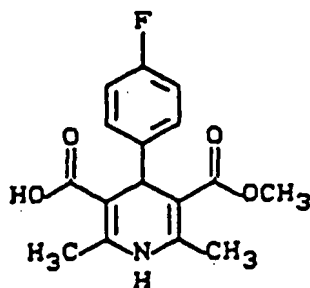
[0113] In 150 ml Ethanol werden 15,4 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäure-2-cyanethylester, 12,4 g (0,1 mol) p-Fluorbenzaldehyd und 11,6 g Acetessigsäuremethylester über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer nimmt man in Essigester auf, wäscht mit Wasser, trocknet und erhält nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum 33,8 g Rohprodukt. Rohausbeute: 94,4% der Theorie

¹H-NMR (DMSO): δ = 1,15 (tr, 3H, CH₃); 2,3 (m, 6H, CH₃); 2,75 (m, 2H, CH₂CN); 3,55 (s, 3H, OCH₃); 4,15 (m, 2H, OCH₂); 4,9 (m, 1H, p-FC₆H₄-CH); 6,9 - 7,3 (m, 4H, Aromaten -H); 8,8, 9,0 (2s, 1H, NH) ppm.

Beispiel 26

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-methylester

[0114]



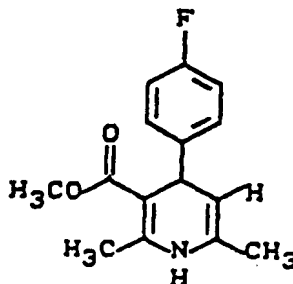
[0115] Zu einer Lösung von 12 g (0,3 mol) Natriumhydroxid in 300 ml Wasser/150 ml 1,2-Dimethoxyethan gibt man 33,8 g Rohprodukt aus Beispiel 25. Die Suspension erwärmt sich, es bildet sich eine klare Lösung. Nach Rühren bei 25°C über Nacht gibt man 100 ml Wasser hinzu, wäscht dreimal mit Dichlormethan, stellt mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 ein und extrahiert das klebrig ausgefallene Produkt mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen und Einengen des Lösemittels im Vakuum erhält man 25,8 g Rohprodukt. Rohausbeute: 84,5% der Theorie

¹H-NMR (DMSO): δ = 2,25 (s, 6H, CH₃); 3,55 (s, 3H, OCH₃); 4,85 (breites s, 1H, FC₆H₄-CH); 6,9 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H); 8,85 (breites s, 1H, NH); 1,7 (breit, 1H, COOH) ppm.

Beispiel 27

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäuremethylester

[0116]

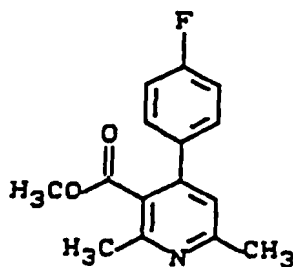


[0117] In 90 ml Bis-(2-hydroxyethyl)-ether (Diglycol) werden 12,5 g (41 mmol) Rohprodukt aus Beispiel 26 suspendiert und auf 200°C Badtemperatur erhitzt, wobei eine starke Gasentwicklung stattfindet. Nach beendeter Gasentwicklung wird die nun klare Lösung schnell abgekühlt, mit 500 ml Wasser/500 ml Ether gewaschen, die wäßrige Phase noch zweimal mit Ether gewaschen, die vereinigten Etherphasen mit Wasser, 1 N Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer erhält man 8,7 g Rohprodukt. Rohausbeute: 81,2% der Theorie

Beispiel 28

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäuremethylester

[0118]



[0119] In 90 ml Eisessig werden 8,6 g (33 mmol) Rohprodukt aus Beispiel 27 und 3,3 g Chrom-VI-oxid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Essigester/Petrolether 1:1 versetzt und vom Ungelöstem abgesaugt. Die Mutterlauge wird im Vakuum eingeeengt und über 500 g Kieselgel mit Essigester/Petrolether 1:1 chromatographiert.

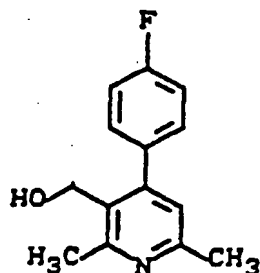
Ausbeute: 1,45 g (16,3% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,6 (s, 6H, CH_3); 3,65 (s, 3H, OCH_3); 7,0 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1-7,4 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 29

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-pyridin

[0120]



[0121] Unter Stickstoff werden bei -78°C 1,35 g (5,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28 in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran mit 5,3 ml (5,3 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1 m in Toluol) versetzt und nach Aufwärmen auf 25°C mit 20%iger Kaliumhydroxydlösung hydrolysiert. Die wäßrige Phase wird mit Essigester gewaschen und die vereinigten organischen Phasen getrocknet. Nach dem Einengen im Vakuum erhält man 1,12 g Rohprodukt.

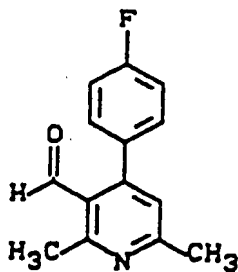
Ausbeute: 93% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 2,5$ (s, 3H, CH_3); 2,7 (s, 3H, CH_3); 4,5 (s, 2H, CH_2OH); 4,6 (s, OH); 7,0 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,6 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 30

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd

[0122]



[0123] Zu 1,0 g (4,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29 in 20 ml Dichlormethan gibt man portionsweise 1,5 g (7 mmol) Pyridiniumdichromat, rührt 2 h bei 25°C , chromatographiert nach Einengen über 150 g Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol 10:1 und erhält 0,71 g Produkt.

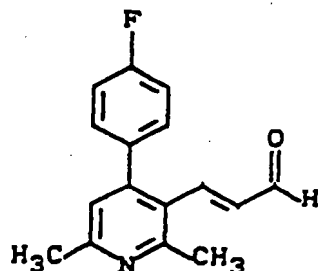
Ausbeute: 72% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 2,5$ (s, 3H, CH_3); 2,7 (s, 3H, CH_3); 7,2 (s, 1H, Pyridin-H); 7,3 - 7,6 (m, 4H, Aromaten-H); 9,95 (s, 1H, CHO) ppm.

Beispiel 31

(E)-3-[2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-prop-2-enal

[0124]



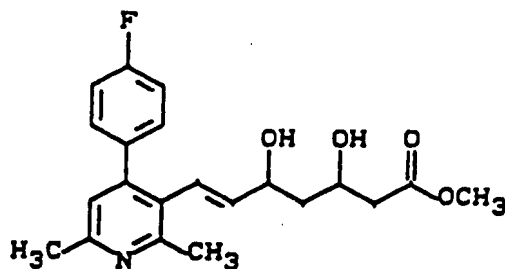
[0125] Zu 75,5 mg (3,2 mmol) Natriumhydrid in 3 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoffatmosphäre innerhalb 15 min bei 0°C 778 mg (3,2 mmol) [2-(Cyclohexylamino)vinyl]-phosphorsäurediethylester in 3 ml Tetrahydrofuran, rührt 15 min bei 0°C und tropft eine Lösung von 0,6 g (2,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30 in 3 ml Acetonitril/3 ml Dimethylformamid zu. Nach 1 h 15 min tropft man bei 0°C 0,55 ml (0,77 mmol) n-Butyllithium (1,5 ml in Hexan) hinzu, rührt 15 min bei 0°C und tropft 180 mg (0,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31 in 3 ml Tetrahydrofuran hinzu. Nach 1 h hydrolysiert man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, wäscht dreimal mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase und erhält nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum 0,25 g Öl. Rohausbeute: 95,5% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,55, 2,58 (2s, 6H, CH₃); 2,6 (2H, CH₂); 3,45 (s, 2H, CH₂CO₂); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 4,6 (m, 1H, CHOH); 5,45 (dd, 1H, CH-CHOH); 6,5 (d, 1H, CH=CH-CHOH); 6,9 (s, 1H, Pyridin-H); 7,0 - 7,4 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 33 (Vergleichsbeispiel)

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0126]



[0127] Durch eine Lösung von 0,25 g (0,67 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32 und 0,81 ml (0,81 mmol) Triethylboran Analog Beispiel 25 erhält man aus 2,75 g (0,1 mol) Isopropyliden-4-fluor-benzoylessigsäureethylester und 15,4 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäure-2-cyanethylester 32,6 g Rohprodukt.

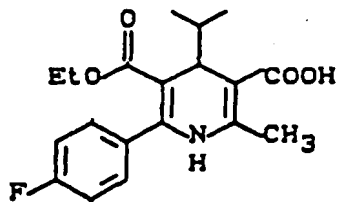
Rohausbeute: 93,6% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,7 - 1,3 (m, 9H, CH₃); 2,3, 2,35 (2s, 3H, CH₃); 2,75 (m, 2H, CH₂CN); 3,9 - 4,4 (m, 5H, CHCH₃, CH₂O); 5,6 5,7, 6,1, 6,2 (4s, 1H, CH); 7,0-8,0 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 35

1,4-Dihydro-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methylpyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester

[0128]



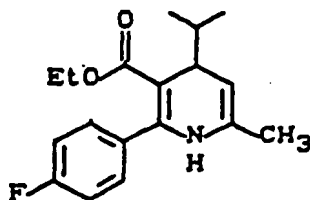
[0129] Analog Beispiel 26 erhält man aus 36 g (93,2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34 7,17 g Rohprodukt.
Rohausbeute: 22,2% der Theorie

¹H-NMR (DMSO): δ = 0,8 (m, 9H, CH₃); 1,6 (m, 1H, CHCH₃); 2,2, 2,25 (2s, 3H, CH₃); 3,8 (m, 3H, CH₂O, CH); 7,2 - 7,5 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 36

1,4-Dihydro-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbonsäureethylester

[0130]



[0131] Analog Beispiel 27 erhält man aus 11,3 g (32,6 mmol) Beispiel 35 7,15 g Rohprodukt.

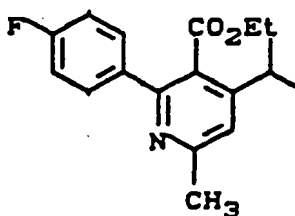
Rohausbeute: 7,25% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,8 - 1,3 (m, 9H, CH₃); 2,5, 2,6 (2s, 3H, CH₃); 3,1 (m, 1H, CHCH₃); 3,8 - 4,2 (m; 2H, CH₂O); 4,55, 5,2 (br, 1H, CH); 6,8 (s, 1H, CH); 6,9-8,0 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 37

2-(4-Fluorophenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbonsäureethylester

[0132]



[0133] Analog Beispiel 28 erhält man aus 6,95 g (22,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36 nach Chromatographie (Kieselgel, Toluol/Ethanol 95:5) 2,82 g.

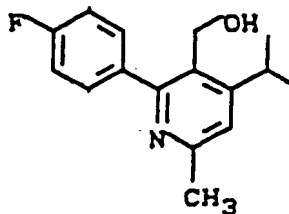
Ausbeute: 41% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,0$ (tr, 3H, CH_3); 1,3 (d, 6H, CH_3CH); 2,6 (s, 3H, CH_3); 3,1 (sept, 1H, CH); 4,1 (q, 2H, CH_2O); 7,0 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,6 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 38

2-(4-Fluorophenyl)-3-hydroxymethyl-4-isopropyl-6-methylpyridin

[0134]



[0135] 5,5 g (18,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37 werden analog Beispiel 29 umgesetzt. Nach Trocknen im Exsikkator erhält man 4,24 g Rohprodukt.

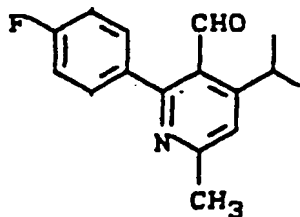
Ausbeute: 89% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,3$ (d, 6H); 2,55 (s, 3H); 3,36 (m, 1H); 4,49 (s, 2H); 7,09 (m, 3H); 7,53 (m, 2H) ppm.

Beispiel 39

2-(4-Fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbaldehyd

[0136]



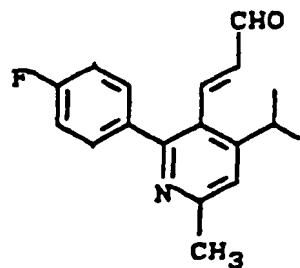
[0137] 4,1 g (15,85 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38 werden analog Beispiel 30 umgesetzt.

Ausbeute: 2,23 g (54,7% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 1,3 (d, 6H); 2,65 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 7,10 - 7,28 (m, 3H); 7,5 (m, 2H); 9,91 (s, 1H) ppm.Beispiel 40

(E)-3-[2-(4-Fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-prop-2-enal

[0138]



[0139] 2,13 g (8,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39 werden analog Beispiel 8 umgesetzt.

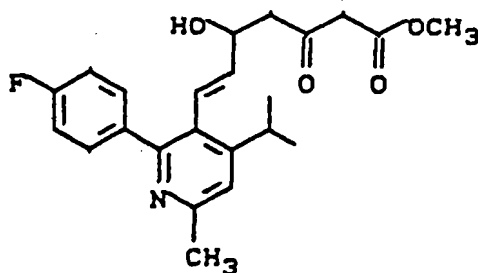
Ausbeute: 1,34 g Rohprodukt (57% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 12,8 (d, 6H); 2,6 (s, 3H); 3,27 (m, 1H); 6,11 (dd, 1H); 7,05 - 7,55 (m, 6H); 9,55 (d, 1H) ppm.

Beispiel 41

Methyl-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methylpyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

[0140]



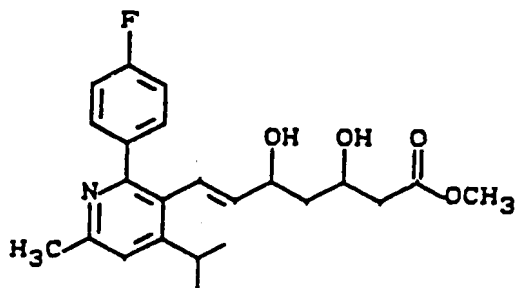
[0141] 1,07 g (3,78 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40 werden analog Beispiel 32 umgesetzt.

Ausbeute: 0,34 g Rohprodukt (22,5% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (d, 6H); 2,5 (m, 2H); 2,57 (s, 3H); 3,2 (m, 1H); 3,42 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,45 (m, 1H); 5,3 (dd, 1H); 6,6 (d, 1H); 7,05 (m, 3H); 7,43 (m, 2H) ppm.Beispiel 42 (Vergleichsbeispiel)

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0142]



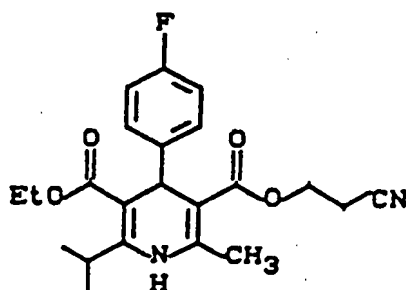
[0143] 200 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 41 werden analog Beispiel 33 umgesetzt.

Ausbeute: 21,5 mg (10,7% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,23 (d, 6H); 1,5 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 3,21 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 5,31 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 7,05 (m, 3H); 7,4 (m, 2H) ppm.

Beispiel 43

1,4-Dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methylpyridin-3,5-dicarbonsäure-5-(2-cyanethyl)-3-ethylester

[0144]

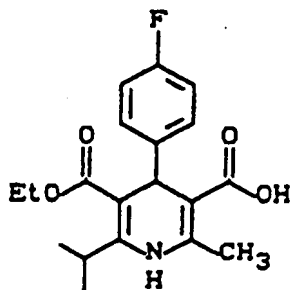
Analog Beispiel 25 erhält man aus 26,4 g (0,1 mol) 4-Fluorbenzyliden-2-butanoylessigsäureethylester und 15,4 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäure-2-cyanethylester 44,6 g Rohprodukt.

Rohausbeute: 100% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 1,15$ (m, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$); 2,3 (s, 3H, CH_3); 2,45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CN}$); 4,0 (q, 2H, CH_2O); 4,1 (m, 1H, CHCH_3); 4,15 (m, 2H, CH_2O); 4,4 (s, 1H, $p\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}$); 6,9 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H); 8,3 (s, 1H, NH) ppm.

Beispiel 44

1,4-Dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methylpyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester

[0145]

[0146] Analog Beispiel 26 erhält man aus 10,2 g (25,6 mmol) der Verbindung des Beispiels 43 8,5 g Rohprodukt.

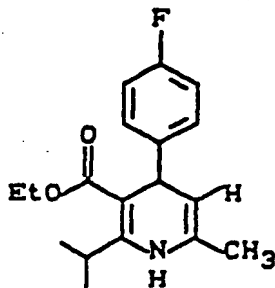
Rohausbeute: 95% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 1,15$ (m, 9H, CH_3CH_2 , CH_3CHCH_3); 2,25, 2,3 (2s, 3H, CH_3); 4,0 (m, 3H, CH_2O , CH_3CH); 4,85, 6,3 (2s, 1H, $\text{FC}_6\text{H}_4\text{-CH}$); 6,9 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H); 8,1 (s, 1H, NH); 10,9 (s, 1H, COOH) ppm.

Beispiel 45

1,4-Dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methylpyridin-3-carbonsäureethylester

[0147]



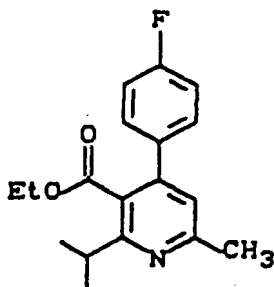
[0148] Analog Beispiel 27 erhält man aus 8,35 g (24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 44 5,6 g Rohprodukt. Rohausbeute: 77,5% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (m, 9H, CH_3CH_2 , CH_3CHCH_3); 2,6 (s, 3H, CH_3); 4,1 (m, CHCH_3 , CH_2O); 4,5, 4,6 (2d, 1H, $\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}$); 5,3 (s, 1H, NH); 6,9 - 7,4 (m, >5H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 46

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbonsäureethylester

[0149]



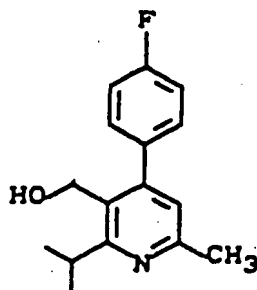
[0150] Analog Beispiel 37 erhält man aus 5,5 g (18,2 mmol) der Verbindung des Beispiels 45 nach Chromatographie über Kieselgel (Dichlormethan) 2,9 g rotes Öl.

Ausbeute: 53% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,05 (tr, 3H, CH_3CH_2); 1,35 (d, 6H, CH_3CH); 2,6 (s, 3H, CH_3); 3,15 (sept., 1H, CH); 4,1 (q, 2H, CH_2); 6,95 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,4 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 47

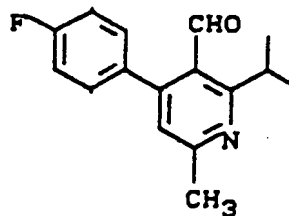
4-(4-Fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methylpyridin

[0151]**[0152]** Analog Beispiel 29 erhält man aus 2,8 g (9,3 mmol) der Verbindung des Beispiels 46 2,19 g Produkt.

Ausbeute: 91% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (d, 6H, CH₃CH); 1,5 (br, 1H, OH); 2,5 (s, 3H, CH₃); 3,5 (sept., 1H, CH); 4,6 (s, 2H, CH₂); 6,9 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,5 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.**Beispiel 48**

4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin-3-carbaldehyd

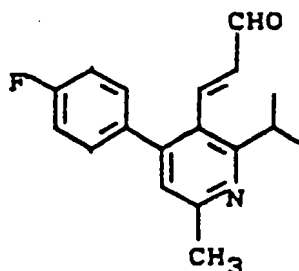
[0153]**[0154]** Analog Beispiel 30 erhält man aus 2,0 g (7,7 mmol) der Verbindung des Beispiels 47 0,56 g Produkt.

Ausbeute: 28,3% der Theorie

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (d, 6H, CH₃CH); 2,6 (s, 3H, CH₃); 3,6 (sept, 1H, CH); 10 (s, 1H, Pyridin-H); 7,1 - 7,4 (m, 4H, Aromaten-H); 10,0 (s, 1H, CHO) ppm.

Beispiel 49

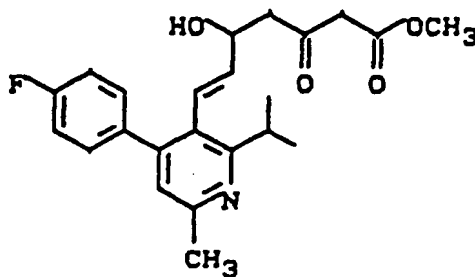
(E)-3-[4-(4-Fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-prop-2-enal

[0155]**[0156]** Analog Beispiel 31 erhält man aus 0,51 g (1,99 mmol) der Verbindung des Beispiels 48 0,48 g.

Ausbeute: 85,5% der Theorie

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,2 (d, 6H, CH_3CH); 2,5 (s, 3H, CH_3); 3,3 (sept, 1H, CH); 6,0 (dd, 1H, CHCHO); 6,9 (s, 1H, Pyridin-H); 7,0 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H); 7,5 (d, 1H, CH); 9,5 (d, 1H, CHO) ppm.**Beispiel 50**

Methyl-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methylpyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

[0157]**[0158]** Analog Beispiel 32 erhält man aus 0,41 g (1,44 mmol) der Verbindung des Beispiels 49 0,22 g.

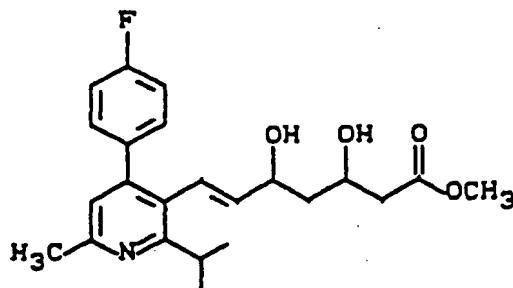
Ausbeute: 38,2% der Theorie

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,3 (d, 6H, CH_3CH); 2,5 (s, 3H, CH_3); 3,3 (sept, 1H, CH); 3,5 (s, 2H, CH_2); 3,25 (s, 3H, OCH_3); 4,6 (m, 1H; CHOH); 5,3 (dd, 1H, CH); 6,6 (d, 1H, CH); 6,9 (s, 1H, Pyridin-H); 7,0 - 7,3 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 51 (Vergleichsbeispiel)

Methyl-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0159]



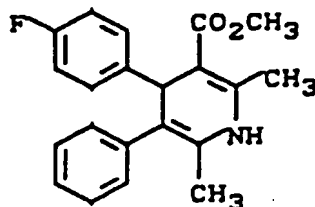
[0160] 1,2 g (3,01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 50 werden analog Beispiel 33 umgesetzt.

Ausbeute: 320 mg (26,6% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,28 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,45 (m, 2H); 2,55 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,15 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 5,30 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,88 (s, 1H); 7,0 - 7,30 (m, 4H) ppm.Beispiel 52

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenylpyridin-3-carbonsäuremethylester

[0161]



[0162] In 150 ml Ethanol werden 24,0 g (0,1 mol) 1-(4-Fluorphenyl)-2-phenyl-buten-3-on, 23 g (0,2 mol) 3-Aminocrotonsäuremethylester und 6 ml (0,1 mol) Eisessig über Nacht unter Rückfluß erhitzt, nach Zugabe von 11,5 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäuremethylester und 3 ml Eisessig 18 h unter Rückfluß erhitzt und nach wiederholter Zugabe von 11,5 g (0,1 mol) 3-Aminocrotonsäuremethylester und 3 ml Eisessig nochmals 18 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 80 ml Methanol versetzt, Ungelöstes abgesaugt, die methanolische Lösung in Vakuum eingeeengt, aus dem Rückstand bei 73°C - 90°C/18 mbar und anschließend bei 60°C bis 70°C/0,2 mbar überschüssigen Aminocrotonester abdestilliert. Man erhält 37,5 g Rohprodukt als glasharte Schmelze.

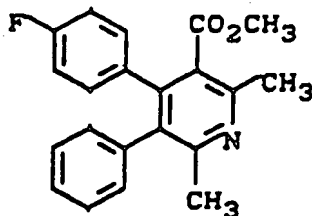
Rohausbeute: >100% der Theorie

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,85 (s, 3H, CH_3); 2,85 (s, 3H, CH_3); 3,6 (s, 3H, CH_3); 4,65, 5,4 (2br, s, 1H, CH); 6,7 - 7,4 (m, 9H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 53

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyridin-3-carbonsäuremethylester

[0163]



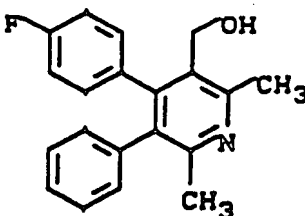
[0164] Analog Beispiel 37 erhält man aus 37,3 g (0,1 mol, roh) der Verbindung des Beispiels 52 20,4 g Feststoff.
Ausbeute: 49,4% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,45 (s, 3H, CH_3); 2,6 (s, 3H, CH_3); 3,5 (s, 3H, CH_3); 6,7 - 7,4 (m, 9H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 54

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5-phenylpyridin

[0165]



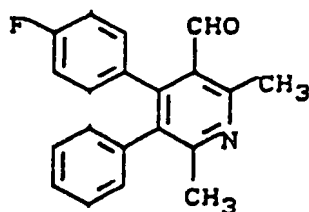
[0166] Analog Beispiel 29 erhält man aus 20,2 g (60 mmol) der Verbindung des Beispiels 53, 12,4 g Rohprodukt.
Ausbeute: 67% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,0 (br, s, 1H, OH); 2,3 (s, 3H, CH_3); 2,75 (s, 3H, CH_3); 4,45 (s, 2H, CH_2); 6,8 - 7,3 (m, 9H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 55

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyridin-3-carbaldehyd

[0167]



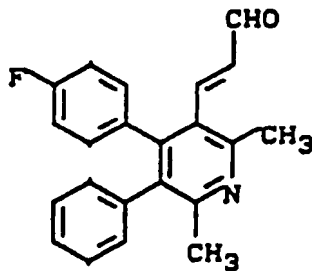
[0168] Analog Beispiel 30 erhält man aus 6,0 g (19,5 mmol) der Verbindung des Beispiels 54 nach Chromatographie über Kieselgel (Dichlormethan) 3,8 g Feststoff.

Ausbeute: 64% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,4 (s, 3H, CH_3); 2,9 (s, 3H, CH_3); 6,8 - 7,3 (m, 9H, Aromaten-H) 9,8 (s, 1H, CHO) ppm.

Beispiel 56

(E)-3-[2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyrid-3-yl]-prop-2-enal



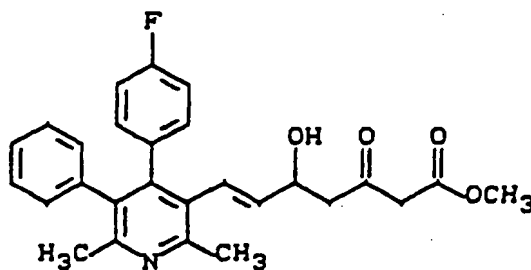
[0170] Analog Beispiel 31 erhält man aus 3,1 g (10 mmol) der Verbindung des Beispiels 55 2,0 g Rohprodukt.

Ausbeute: 60% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,4 (s, 3H, CH_3); 2,75 (s, 3H, CH_3); 6,15 (dd, 1H, $\underline{\text{CHCHO}}$); 6,85 (d, 1H, CH); 6,9 - 7,3 (m, 9H, Aromaten-H); 9,4 (d, 1H, CHO) ppm.

Beispiel 57

Methyl-(E)-7-[2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenylpyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

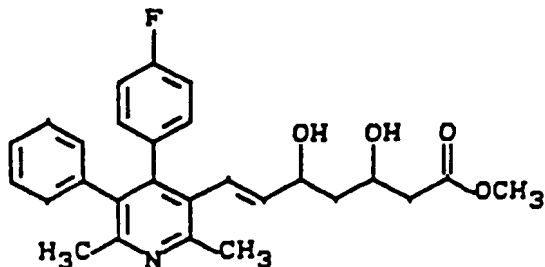


[0172] Analog Beispiel 32 erhält man aus 2,0 g (6 mmol) der Verbindung des Beispiels 56 2,4 g Rohprodukt. Rohausbeute: 89% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,3 (s, 3H, CH_3); 2,6 (s, 3H, CH_3); 2,7 (m, 2H, CH_2); 3,45 (d, 2H, CH_2); 3,75 (2s, 3H, OCH_3); 4,5 (m, 1H, CH); 5,4 (dd, 1H, $\underline{\text{CHCHO}}$); 6,3 (2d, 1H, CH); 6,7 - 7,3 (m, 9H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 58 (Vergleichsbeispiel)

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0173]

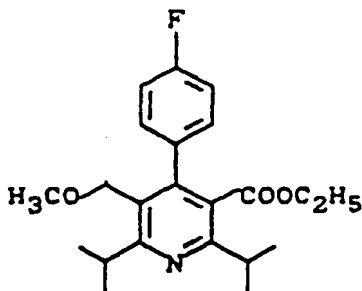
[0174] Analog Beispiel 33 erhält man aus 2,4 g (5,3 mmol) der Verbindung des Beispiels 57 nach Chromatographie über Kieselgel (Essigester) 550 mg Produkt.

Ausbeute: 23,1% der Theorie

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,7 (br, s, 2H, OH); 2,3 (s, 3H, CH_3); 2,4 - 2,6 (m, 2H, CH_2); 2,65 (s, 3H, CH_3); 3,7 (s, 3H, OCH_3); 4,1 (m, 1H, CHOH); 4,45 (m, 1H, CHOH); 5,4 (dd, 1H, CHCHOH); 6,3 (d, 1H, CH); 6,7 - 7,3 (m 9H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 59

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxymethylpyridin-3-carbonsäureethylester

[0175]

[0176] Zu 3 g (8,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoffatmosphäre 0,57 ml (9,2 mmol) Methyljodid und bei -50°C 327 mg (10,9 mmol) 80%iges Natriumhydrid. Man rührt 2 Stunden nach und läßt dabei die Temperatur bis 25°C ansteigen. Die Mischung wird vorsichtig mit Wasser versetzt, mehrmals mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

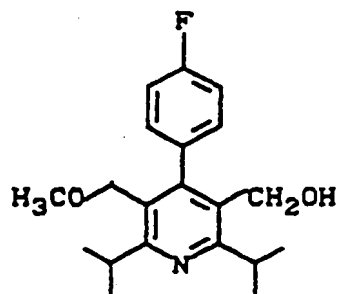
Ausbeute: 2,9 g (92,7% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,97 (t, 3H); 1,3 (m, 12H); 3,05 (m, 1H); 3,21 (s, 3H); 3,38 (m, 1H); 3,96 (q, 2H); 4,1 (s, 2H); 7,08 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 60

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5-methoxymethyl-pyridin

[0177]



[0178] Unter Stickstoffatmosphäre werden zu 0,5 g (13,2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran bei 60°C 2,85 g (7,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 59 gelöst in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft. Man erhitzt 1 Stunde zum Rückfluß, kühlt anschließend auf 0°C ab und tropft vorsichtig 1,5 ml Wasser und 0,3 ml 15%ige Kaliumhydroxyd-Lösung zu. Es wird vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt und dieser mehrmals mit Ether ausgekocht. Die vereinigten Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

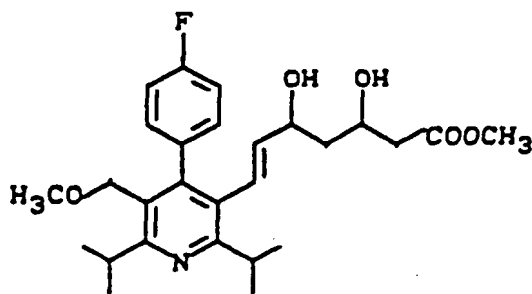
Der Rückstand wird an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

Ausbeute: 1,9 g (74,8% der Theorie)
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (m, 12H); 3,17 (s, 3H); 3,35 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 4,02 (s, 2H); 4,35 (d, 2H); 7,12 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 61

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0179]



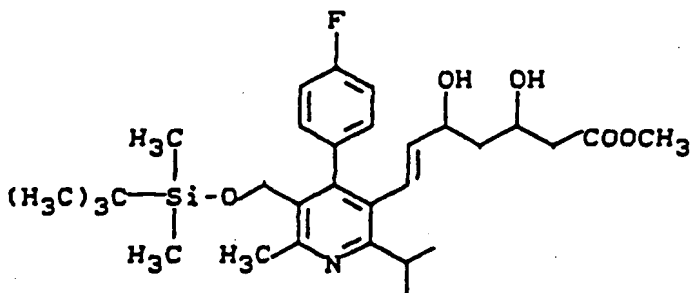
[0180] Aus der Verbindung aus Beispiel 60 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9, 10, das Beispiel 61 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (m, 6H); 1,32 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,18 (s, 3H); 3,32 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,05 (s, 2H); 4,08 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 5,23 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,0-7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 62

Methyl-erythro-(E)-7-[5-tert.butyldimethylsilyloxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0181]



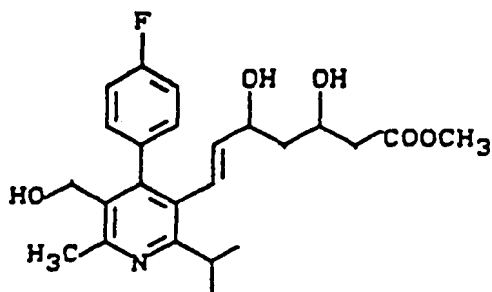
[0182] Aus der Verbindung aus Beispiel 20 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 die obige Verbindung synthetisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,82 (s, 9H); 1,22 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,65 (s, 3H); 3,28 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,29 (s, 2H); 5,22 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 63

Methyl-erythro-(E)-7-C4-(4-fluorphenyl)-S-hydroxymethyl-1-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0183]



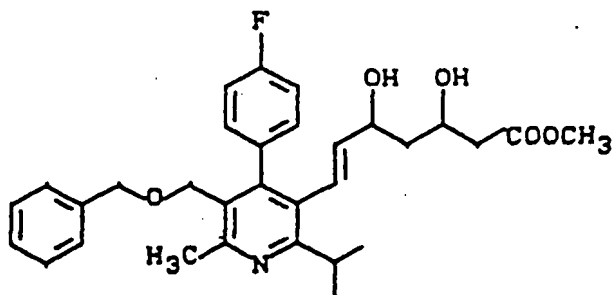
[0184] Aus der Verbindung aus Beispiel 20 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 die obige Verbindung synthetisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,22 (d, 6H); 1,30 - 1,60 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 2,69 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,41 (s, 2H); 5,25 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,11 (m, 4H) ppm.

Beispiel 64

Methyl-erythro-(E)-7-[3-benzyloxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-1-isopropyl-6-methyl-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat

[0185]



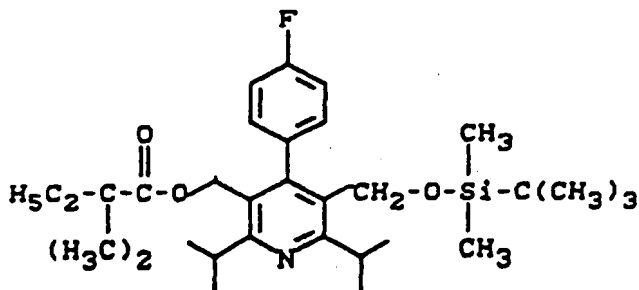
[0186] Aus der Verbindung aus Beispiel 20 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 die obige Verbindung synthetisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 2,63 (s, 3H); 3,30 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 4,32 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 5,20 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,0-7,40 (m, 9H) ppm.

Beispiel 65

3-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2,6-diisopropyl-5-(2,2-dimethyl-butryloxymethyl)-4-(4-fluorphenyl)-pyridin

[0187]



[0188] Zu 1,29 g (3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6 in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C nacheinander 865 mg (3,3 mmol) Triphenylphosphin, 0,41 ml (3,3 mmol) 2,2-Dimethylbuttersäure und 0,52 ml (3,3 mmol) Azodicarbonsäurediethylester gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether 1:9) chromatografiert.

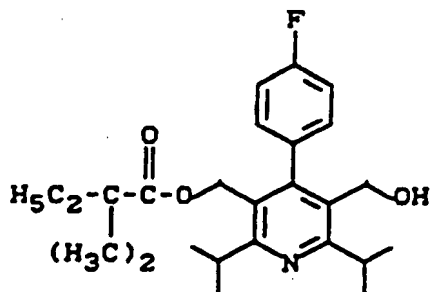
Ausbeute: 1,32 g (87,4% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (s, 6H); 0,86 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,2 (s, 6H); 1,39 (m, 12H); 1,6 (q, 2H); 3,24 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,79 (s, 2H); 7,05-7,35 (m, 4H) ppm.

Beispiel 66

2,6-Diisopropyl-3-(2,2-dimethyl-butyryloxymethyl)-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyridin

[0189]



[0190] 1,3 g (2,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 65 gelöst in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran werden mit 2,6 ml (2,6 mmol) einer 1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Laufmittel Essigester/Petrolether 1:9) chromatographiert.

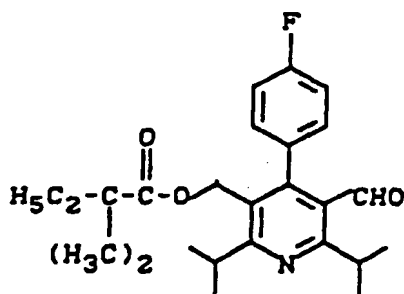
Ausbeute: 1 g (95,2% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,71 (t, 3H); 1,02 (s, 6H); 1,21 (d, 6H); 1,25 (d, 6H); 1,43 (q, 2H); 3,09 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 4,3 (d, 2H); 4,61 (s, 2H); 6,95 - 7,18 (m, 4H) ppm.

Beispiel 67

2,6-Diisopropyl-5-(2,2-dimethyl-butyryloxymethyl)-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbaldehyd

[0191]



[0192] 1 g (2,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 66 wird analog Beispiel 7 umgesetzt.

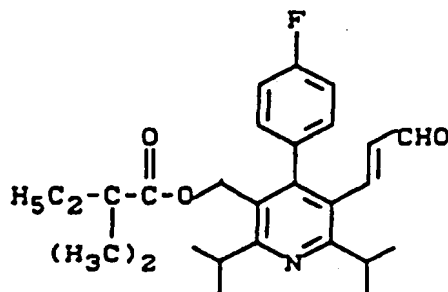
Ausbeute: 890 mg (86,4% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (t, 3H); 1,25 (s, 6H); 1,32 (m, 12H); 1,55 (q, 2H); 3,26 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,77 (s, 2H); 7,09-7,27 (m, 4H); 9,77 (s, 1H) ppm.

Beispiel 68

(E)-3-[2,6-Diisopropyl-5-(2,2-dimethyl-butyryloxymethyl)-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]-prop-2-enal

[0193]



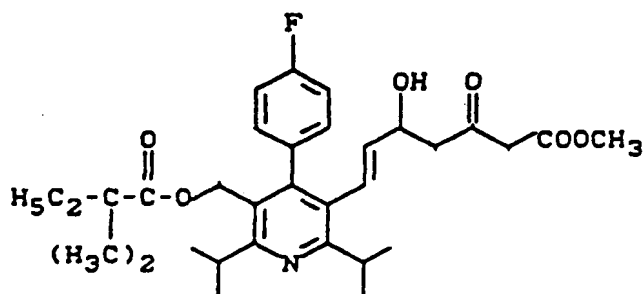
[0194] 860 mg (2,1 mol) der Verbindung aus Beispiel 67 werden analog zu Beispiel 8 umgesetzt.

Ausbeute: 420 mg (45,6% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (t, 3H); 1,14 (s, 6H); 1,31 (m, 12H); 1,53 (q, 2H); 3,22 (m, 1H); 3,33 (m, 1H); 4,75 (s, 2H); 5,99 (dd, 1H); 7,05 - 7,29 (m, 5H); 9,4 (d, 1H) ppm.Beispiel 69

Methyl-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-(2,2-dimethyl-butyryloxymethyl)-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

[0195]



[0196] Unter Stickstoff tropft man zu einer Suspension von 54,6 mg (1,82 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran bei -5°C 0,15 ml (1,4 mmol) Acetessigsäuremethylester in 2 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach 15 Minuten werden bei derselben Temperatur 0,89 ml (1,4 mmol) 15%iges Butyllithium in n-Hexan zugetropft und nach weiteren 15 Minuten 408 mg (1,8 mmol) trockenes Zinkbromid in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzugefügt. Man läßt noch 15 Minuten bei -5°C nachrühren, tropft 400 mg (0,91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 68 gelöst in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran zu und rührt über Nacht. Die Mischung wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether 3:7) chromatographiert.

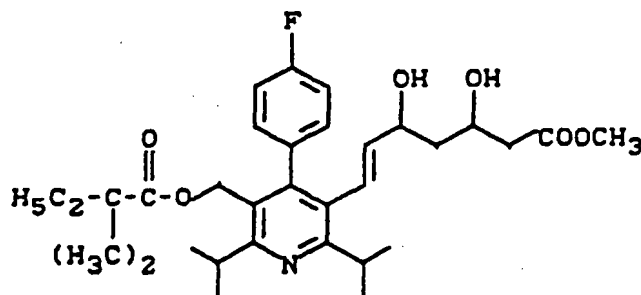
Ausbeute: 200 mg (38,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,8 (t, 3H); 1,12 (s, 6H); 1,27 (d, 6H); 1,32 (d, 6H); 1,53 (q, 2H); 2,45 (m, 2H); 3,18 (m, 1H); 3,27 (m, 1H); 3,43 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,50 (m, 1H); 4,73 (s, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,38 (d, 1H); 7,0 - 7,10 (m, 4H) ppm.

Beispiel 70

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-(2,2-dimethylbutyryloxymethyl)-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0197]



[0198] 180 mg (0,32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 69 werden analog Beispiel 10 umgesetzt.

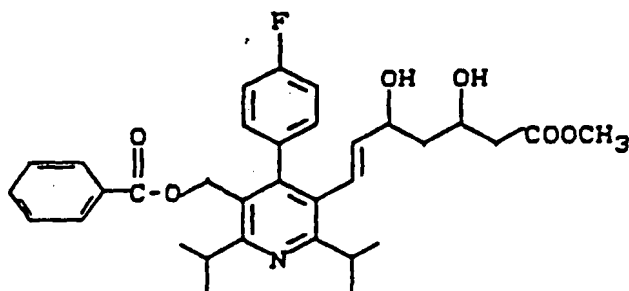
Ausbeute: 138 mg (77,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81 (t, 3H); 1,12 (s, 6H); 1,28 (m, 6H); 1,40 (m, 2H); 1,53 (q, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 4,75 (s, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,0 - 7,1 (m, 4H) ppm.

Beispiel 71

Methyl-erythro-(E)-7-[5-benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0199]

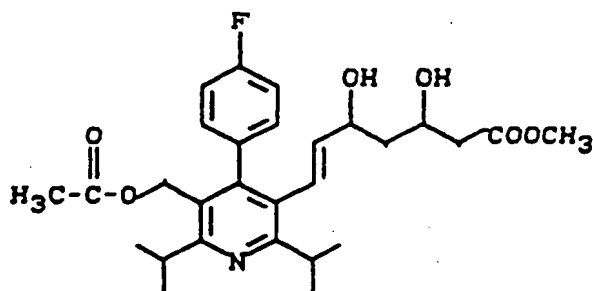


[0200] Aus der Verbindung aus Beispiel 6 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 65, 66, 67, 68, 69 und 70 die obige Verbindung synthetisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,31 (m, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 5,07 (s, 2H); 5,30 (dd, 1H); 6,32 (d, 1H); 6,90 - 7,20 (m, 4H); 7,42 (m, 2H); 7,55 (m, 1H); 8,02 (m, 2H) ppm.

Beispiel 72

Methyl-erythro-(E)-7-[3-acetoxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

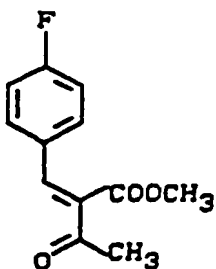
[0201]

[0202] Aus der Verbindung aus Beispiel 6 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 65, 66, 67, 68, 69 und 70 die obige Verbindung synthetisiert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (m, 12H); 1,40 (m, 2H); 2,02 (s, 3H); 2,43 (m, 3H); 3,20 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,81 (s, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,0-7,1 (m, 4H) ppm.

Beispiel 73

(E/Z)-3-Carboxymethyl-4-(4-fluorophenyl)but-3-en-2-on

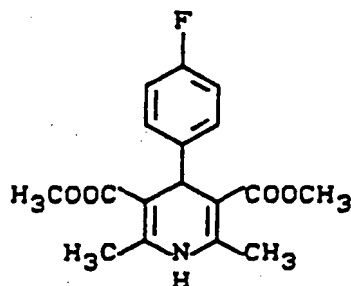
[0203]

[0204] 62 g (0,5 mol) 4-Fluorbenzaldehyd und 53,9 ml (0,5 mol) Acetessigsäuremethylester werden in 300 ml Isopropanol vorgelegt, mit einem Gemisch aus 2,81 ml (28 mmol) Piperidin und 1,66 ml (29 mmol) essigsäure in 40 ml Isopropanol versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Kp 0,5 mm (66,66 Pascals): 138°C Ausbeute: 50,5 g (45,5% der Theorie)

Beispiel 74

1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5- dicarbonsäure-dimethylester

[0205]



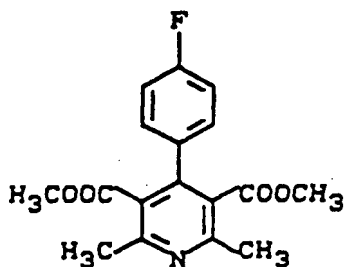
[0206] 33,3 g (0,15 mol) der Verbindung aus Beispiel 73 werden mit 17,3 g (0,15 mol) 3-Aminocrotonsäuremethylester in 150 ml Ethanol 4 h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit wenig Petrolether nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 32 g (66,8% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,33 (s, 6H); 3,65 (s, 6H); 4,99 (s, 1H); 5,77 (s, 1H); 6,89 (m, 2H); 7,22 (m, 2H) ppm.Beispiel 75

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester

[0207]



[0208] 32 g (0,1 mol) der Verbindung aus Beispiel 74 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.

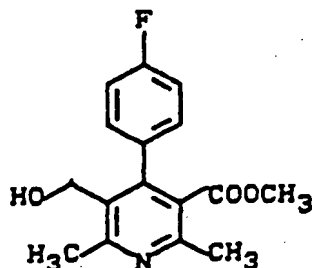
Ausbeute: 27,2 g (87% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,59 (s, 6H); 3,56 (s, 6H); 7,08 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 76

2,6-Dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxy-methyl-pyridin-3-carbonsäuremethylester

[0209]



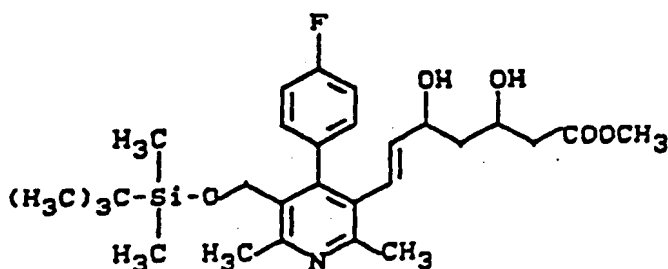
[0210] Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 14,9 g (47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 75 in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -10°C bis -5°C 40,3 ml (141 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Nach Abkühlen auf 0°C tropft man vorsichtig 150 ml Wasser hinzu und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand kristallisiert mit Ether/Petrolether. Nach Trocknen im Exsikkator erhält man 7,5 g Substanz (55,2% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,52 (s, 3H); 2,7 (s, 3H); 3,52 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 7,05 - 7,3 (m, 4H) ppm.

Beispiel 77

Methyl-erythro-(E)-7-[5-tert.butylidimethylsilyloxymethyl-2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0211]



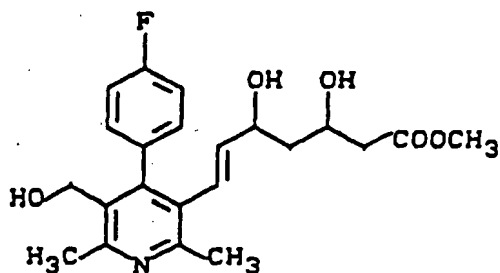
[0212] Aus der Verbindung aus Beispiel 76 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 77 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (s, 6H); 0,92 (s, 9H); 1,40 (m, 2H); 2,49 (m, 2H); 2,62 (s, 3H); 2,71 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,36 (s, 2H); 4,38 (m, 1H); 5,42 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,10-7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 78

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-dimethyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0213]

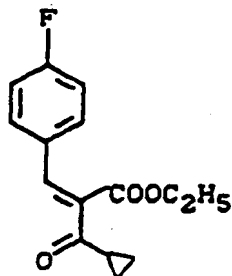


[0214] Aus der Verbindung aus Beispiel 77 wurde analog Beispiel 11 das Beispiel 78 hergestellt.

Beispiel 79

(E/Z)-2-Carboxyethyl-1-cyclopropyl-3-(4-fluorphenyl)-2-prop-2-en-1-on

[0215]



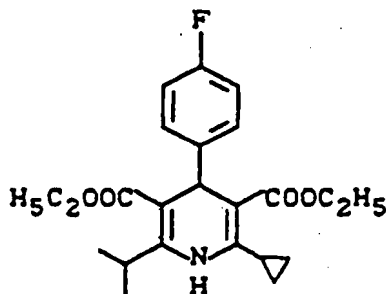
[0216] 39 g (0,25 mol) Cyclopropylcarbonylessigsäureethylester und 31 g (0,25 mol) 4-Fluorbenzaldehyd werden in 150 ml trockenem Isopropanol vorgelegt und mit einem Gemisch aus 1,4 ml (14 mmol) Piperidin und 0,83 ml (14,5 mmol) Essigsäure in 20 ml Isopropanol versetzt. Man rührt 48 Stunden bei Raumtemperatur, engt im Vakuum ein und destilliert den Rückstand im Hochvakuum.

Kp 0,5 mm (66, 66 Pascals): 140°C
Ausbeute: 52,3 g (79,8% der Theorie)

Beispiel 80

1,4-Dihydro-2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

[0217]



[0218] 39,3 g (0,15 mol) der Verbindung aus Beispiel 79 und 23,6 g (0,15 mol) 3-Amino-4-methyl-pent-2-en-säure-ethylester werden in 150 ml Ethylenglykol über Nacht unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen dreimal mit 10%iger Salzsäure, je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Den Rückstand verrührt man mit Petrolether/ Ether, saugt ab und trocknet im Exsikkator.

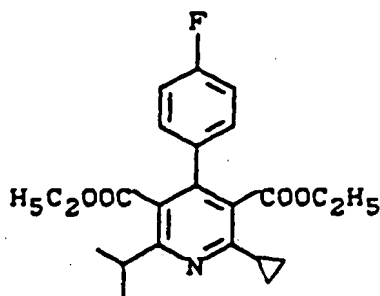
[0219] Ausbeute: 22,8 g (37,8% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,65 (m, 2H); 1,03 (m, 2H); 1,15 (m, 13H); 2,78 (m, 1H); 4,15 (m, 4H); 5,03 (s, 1H); 5,72 (s, 1H); 6,90 (m, 2H); 7,22 (m, 2H) ppm.

Beispiel 81

2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

[0220]



[0221] 19,1 g (47 mmol) der Verbindung aus Beispiel 80 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.

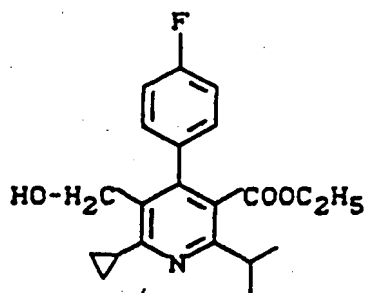
Ausbeute: 9,8 g (52,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 (m, 8H); 1,25 (m, 8H); 2,09 (m, 1H); 3,06 (m, 1H); 4,02 (m, 4H); 7,06 (m, 2H); 7,26 (m, 2H) ppm.

Beispiel 82

6-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-2-isopropyl-pyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0222]



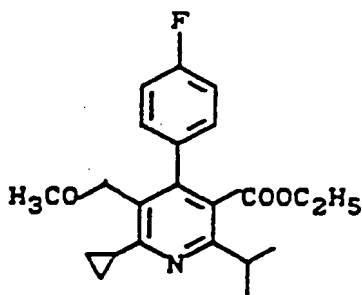
[0223] 6 g (15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 81 werden analog Beispiel 4 umgesetzt.

Ausbeute: 3,1 g (57,9% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,97 (t, 3H); 1,03 (m, 2H); 1,22 (m, 8H); 2,38 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 4,0 (q, 2H); 4,58 (s, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.Beispiel 83

6-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-5-methoxymethyl-pyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0224]



[0225] 2,9 g (8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 82 werden analog Beispiel 59 umgesetzt.

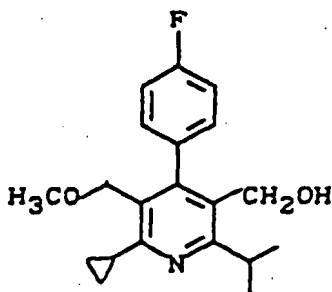
Ausbeute: 2 g (67,4% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (t, 3H); 0,98 (m, 2H); 1,22 (d, 6H); 1,24 (m, 2H); 2,32 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,97 (q, 2H); 4,25 (s, 2H); 7,08 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 84

6-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-methyl-2-isopropyl-5-methoxymethyl-pyridin

[0226]



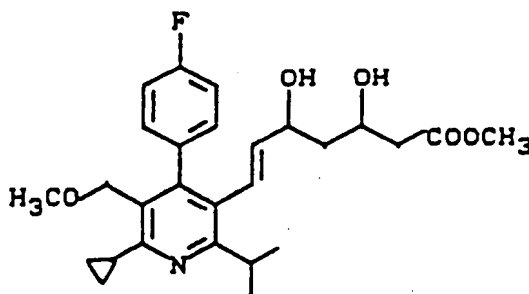
[0227] Unter Stickstoff gibt man zu einer Lösung von 1,9 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 83 in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran 44,3 ml (15 mmol) einer 3,5 molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat in Toluol, rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und 1 Stunde unter Rückfluß. Nach Abkühlen auf 0°C tropft man vorsichtig 50 ml Wasser hinzu und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die Essigesterphasen werden vereinigt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 1,6 g (97% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (m, 2H); 1,17 (d, 6H); 1,19 (m, 2H); 2,20 (s, 1H); 3,13 (s, 3H); 3,32 (m, 1H); 4,07 (s, 2H); 4,26 (s, 2H); 7,05 (m, 2H); 7,16 (m, 2H) ppm.

Beispiel 85

Methyl-erythro-(E)-7-[6-cyclopropyl-2-isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat

[0228]



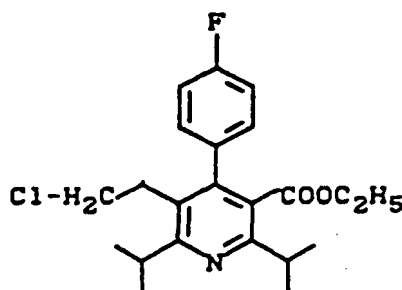
[0229] Aus der Verbindung aus Beispiel 84 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 85 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (m, 2H); 1,17 (m, 6H); 1,22 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,44 (m, 2H); 3,22 (s, 3H); 3,23 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 4,07 (m, 1H); 4,18 (s, 2H); 4,28 (m, 1H); 5,22 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 86

5-Chlormethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0230]



[0231] 5 g (13,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 gelöst in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran werden bei -5°C nacheinander mit 1,69 ml (20,9 mmol) Pyridin und 1,5 ml (20,9 mmol) Thionylchlorid versetzt und 15 Minuten bei derselben Temperatur gerührt. Die Mischung wird mit Essigester verdünnt, mehrmals mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an einer Säule (Kieselgel 70 bis 230 mesh, in Petrolether/Essigester 95:5) chromatographiert.

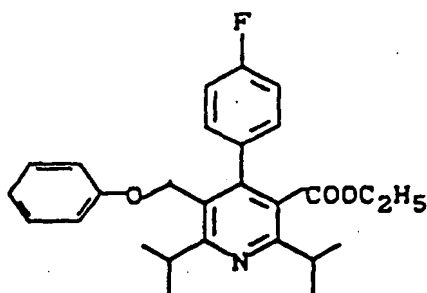
Ausbeute: 3,2 g (65,2% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (t, 3H); 1,30 (d, 6H); 1,35 (d, 6H); 3,05 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,98 (q, 2H); 4,38 (s, 2H); 7,13 (m, 2H); 7,31 (m, 2H) ppm.

Beispiel 87

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenoxyethylpyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0232]



[0233] Zu einer Lösung von 2,11 g (18,2 mmol) Natriumphenolat in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man bei 0°C 3,22 g (9,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 86 gelöst in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran und kocht 4 Tage am Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 150 ml Wasser verdünnt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Petrolether/Essigester 95:5) chromatographiert,

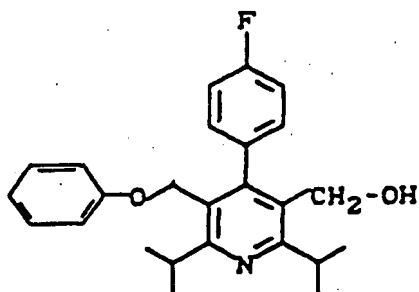
Ausbeute: 3,2 g (80,8% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,97 (t, 3H); 1,3 (d, 6H); 1,33 (d, 6H); 3,1 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 4,0 (q, 2H); 4,7 (s, 2H); 6,78 - 7,31 (m, 9H) ppm.

Beispiel 88

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-3-phenoxy-methyl-pyridin

[0234]



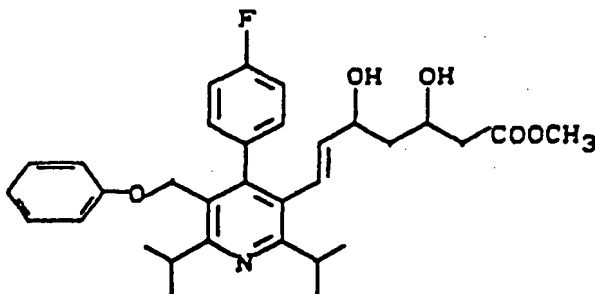
[0235] 3,25 g (7,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 87 werden analog Beispiel 60 umgesetzt.

Ausbeute: 2,75 g (93,2% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,35 (m, 12H); 3,30 (m, 1H); 3,48 (m, 1H); 4,42 (d, 2H); 4,62 (s, 2H); 6,75 - 7,30 (m, 9H) ppm.Beispiel 89

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenoxy-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0236]



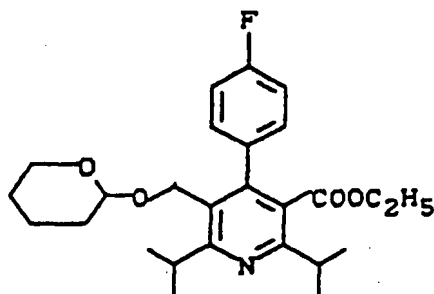
[0237] Aus der Verbindung aus Beispiel 88 wurde, in Analogie zu den Beispielen 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 89 hergestellt.

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,28 (m, 6H); 1,31 (d, 6H); 1,43 (m, 2H); 2,41 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,65 (s, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,35 (d, 1H); 6,75 - 7,30 (m, 9H) ppm.

Beispiel 90

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-pyridin-3-carbonsäure-ethylester

[0238]



[0239] Zu einer Lösung von 5,36 g (14,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 in 100 ml trockenem Dichlormethan gibt man 1,88 g (22,4 mmol) Dihydropyran und 0,525 g (1,49 mmol) Pyridinium-p-toluol-sulfonat und kocht 48 Stunden am Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und mehrmals mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Dichlormethan) chromatographiert.

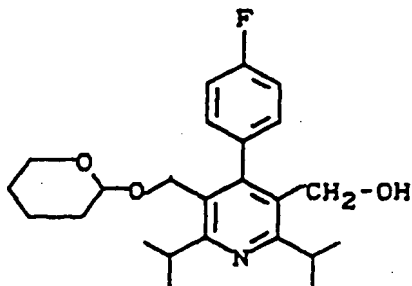
Ausbeute: 4,4 g (66,7% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H); 1,31 (m, 12H); 1,40-1,80 (m, 6H); 3,05 (m, 1H); 3,43 (m, 2H); 3,61 (m, 1H); 3,98 (q, 2H); 4,05 (d, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,55 (d, 1H); 7,05 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 91

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-pyridin

[0240]



[0241] 4,4 g (9,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 90 werden analog Beispiel 60 umgesetzt.

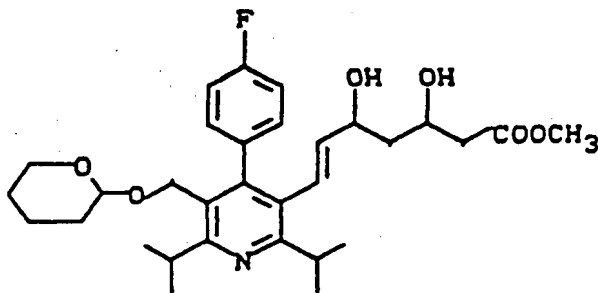
Ausbeute: 2,5 g (63,5% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,32 (m, 12H); 1,40 - 1,80 (m, 6H); 3,40 (m, 3H); 3,57 (m, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,35 (m, 3H); 4,5 (d, 1H); 7,11 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 92

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxymethyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat

[0242]



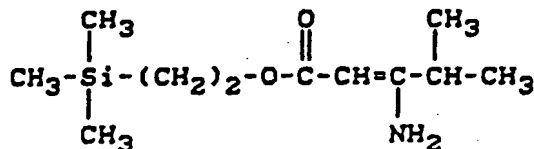
[0243] Aus der Verbindung aus Beispiel 91 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 92 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,20 - 1,80 (m, 20H); 2,43 (m, 2H); 3,32 (m, 1H); 3,41 (m, 2H); 3,58 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,98 (d, 1H); 4,08 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,54 (d, 1H); 5,28 (dd, 1H); 6,31 (d, 1H); 7,10 (m, 4H) ppm.

Beispiel 93

3-Amino-4-methyl-pent-2-en-säure-2-(trimethylsilyl)-ethylester

[0244]



[0245] Zu 150 g (0,65 Mol) Isobutyryl-essigsäure-2-(trimethylsilyl)ethylester in 700 ml Toluol werden 3 g p-Toluolsulfonsäure gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur mit Ammoniak-Gas gesättigt. Man läßt über Nacht stehen und kocht anschließend 8 Stunden am Rückfluß, wobei ständig Ammoniak-Gas eingeleitet wird. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird filtriert, die Toluol-Lösung mehrmals mit Wasser extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

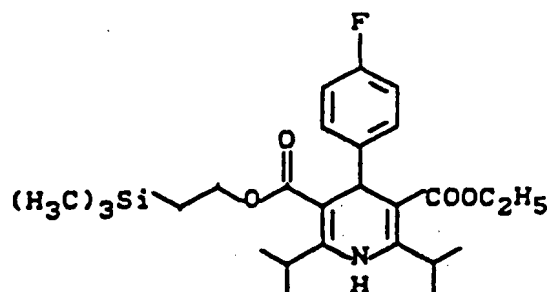
Ausbeute: 134 g (90% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,21 (s, 9H); 1,15 (m, 2H); 1,30 (m, 6H); 2,48 (m, 1H); 4,31 (m, 2H); 4,71 (s, 1H) ppm.

Beispiel 94

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-5-ethyl-3-(2-trimethylsilyl)-ethylester

[0246]



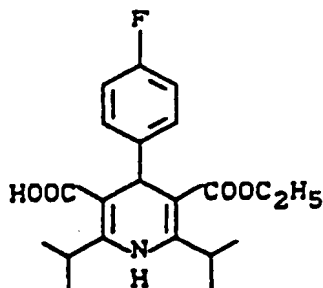
[0247] Zu einer Lösung von 45,8 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 93 in 100 ml Ethylenglykol werden 52,7 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 1 gegeben und über Nacht am Rückfluß gekocht. Die Mischung wird abgekühlt, mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und erneut 30 Minuten auf 100°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum eingengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mehrmals mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die organisch Phase wird anschließend je einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Dichlormethan) chromatographiert.

Ausbeute: 39,2 g (41,3% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (s, 9H); 0,95 (m, 2H); 1,18 (m, 12H); 1,22 (t, 3H); 4,10 (m, 6H); 4,97 (s, 1H); 6,10 (s, 1H); 6,85 (m, 2H); 7,18 (m, 2H) ppm.
Beispiel 95

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester

[0248]



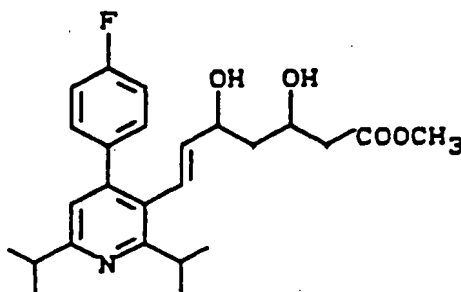
[0249] Zu einer Lösung von 38,9 g (81,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 94 in 300 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 83,3 ml (83,3 mmol) einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran gegeben und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand in Ether aufgenommen, je dreimal mit verdünnter Natronlauge und verdünnter Schwefelsäure gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und erneut im Vakuum eingengt. Ausbeute: 29 g (94,5% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 - 1,3 (m, 15H); 4,02 (q, 2H); 4,08 (m 2H); 4,18 (m, 1H); 4,89 (s, 1H); 7,03 (m, 2H); 7,12 (m, 2H) ppm.

Beispiel 96 (Vergleichsbeispiel)

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0250]



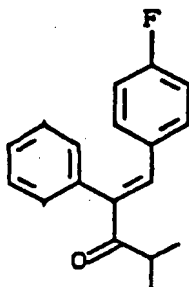
[0251] Aus der Verbindung aus Beispiel 95 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 27, 3, 29, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 96 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (m, 12H); 1,50 (m, 2H); 2,47 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,13 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 5,31 (dd, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,85 (s, 1H); 7,05 (m, 2H); 7,25 (m, 2H) ppm.

Beispiel 97

1-(4-Fluorphenyl)-4-methyl-2-phenyl-penten-3-on

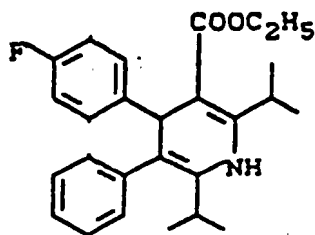
[0252]



[0253] Zu 24,8 g (0,2 mol) 4-Fluorbenzaldehyd und 32,4 g (0,2 mol) Benzyl-isopropylketon in 150 ml Toluol werden 0,9 ml Piperidin gegeben und die Mischung über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mehrmals mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum bei 0,1 mbar bis 150°C Badtemperatur andestilliert und man erhält 43,8 g Rohprodukt im Destillationsrückstand. Ausbeute: 81% der Theorie

Beispiel 98

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenylpyridin-3-carbonsäure-ethylester

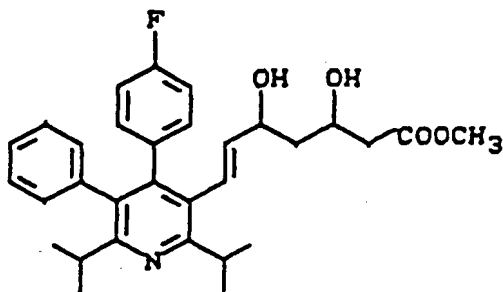
[0254]

[0255] Zu 13,45 g (50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 97 und 17,4 g (100 ml) 3-Amino-4-methyl-pent-2-en-säure-ethylester in 80 ml Ethylenglykol werden 2,86 ml (50 mmol) Eisessig gegeben und die Mischung über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan gelöst und mehrmals mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nach Extrahieren mit 10%iger Salzsäure, Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die organische Phase erneut getrocknet, eingeeengt und der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/Petrolether) chromatographiert.

Ausbeute: 2,3 g (11,3% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,1 (m, 9H); 1,25 (m, 6H); 2,70 (m, 1H); 3,90 - 4,40 (m, 3H); 4,55 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 6,80 - 7,30 (m, 9H) ppm.**Beispiel 99 (Vergleichsbeispiel)**

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-phenyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0256]

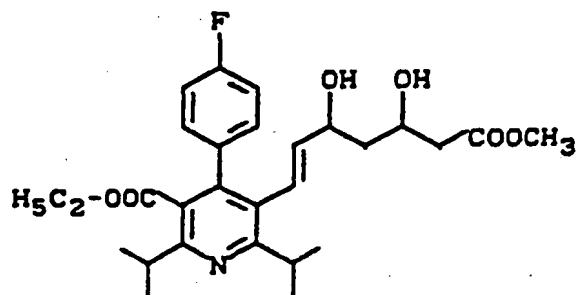
[0257] Aus der Verbindung aus Beispiel 98 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 3, 29, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 99 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,18 (d, 6H); 1,32 (m, 6H); 1,42 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 2,70 (d, 1H); 2,88 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,48 (d, 1H); 3,71 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 5,30 (dd, 1H); 6,39 (d, 1H); 6,70 - 7,20 (m, 9H) ppm.

Beispiel 100 (Vergleichsbeispiel)

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-carboxyethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0258]



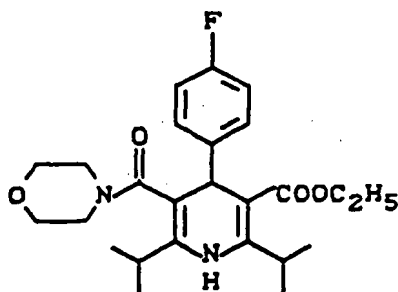
[0259] Aus der Verbindung aus Beispiel 4 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 69 und 10 das Beispiel 100 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (t, 3H); 1,25 (m, 6H); 1,32 (d, 6H); 1,45 (m, 2H); 2,42 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,98 (q, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 5,29 (dd, 1H); 6,38 (d, 1H); 7,02 (m, 2H); 7,12 (m, 2H) ppm.

Beispiel 101

1,4-Dihydro-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-morpholinocarbonyl-pyridin-3-carbonsäureethylester

[0260]



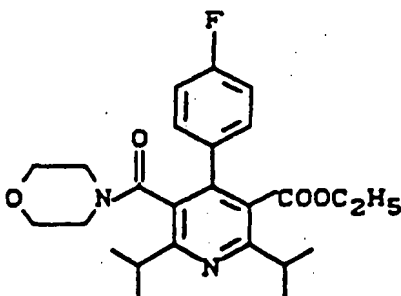
[0261] Zu 1,875 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 95 gelöst in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoffatmosphäre 1,05 g (6,5 mmol) N,N'-Carbonylimidazol und rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend wird 30 Minuten am Rückfluß gekocht, mit einer Lösung von 0,87 ml (10 mmol) Morpholin in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt und weitere 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit 1 N Salzsäure, 1 N Natronlauge und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der kristalline Rückstand im Exsikkator getrocknet. Ausbeute: 1,96 g (88% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,0 - 1,28 (m, 15H); 3,20 - 4,40 (komplexer Bereich, 12H); 4,70 (s, 1H); 5,50 (s, 1H); 6,90 (m, 2H); 7,20 (m, 2H) ppm.

Beispiel 102

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-ethylester-5-morpholid

[0262]



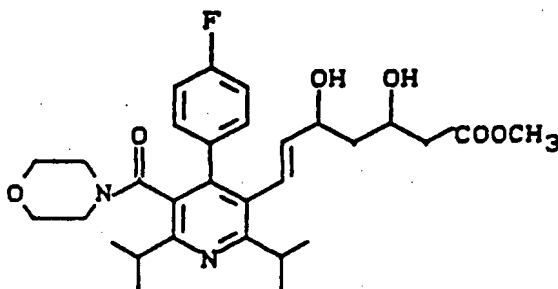
[0263] 9 g (21,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 101 werden analog Beispiel 3 umgesetzt.

Ausbeute: 7,6 g (80% der Theorie)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,95$ (t, 3H); 1,25 (m, 6H); 1,35 (m, 6H); 2,70 - 3,80 (komplexer Bereich, 10H); 4,0 (m, 2H); 7,0 - 7,50 (m, 4H) ppm.Beispiel 103 (Vergleichsbeispiel)

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-morpholinocarbonyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0264]



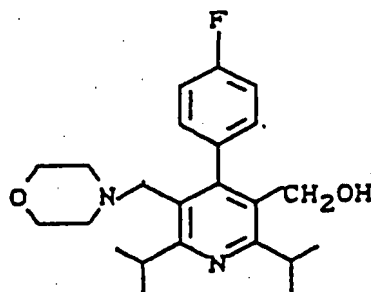
[0265] Aus der Verbindung aus Beispiel 102 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 29, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 103 hergestellt.

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,10$ - 1,50 (komplexer Bereich, 14H); 2,40 (m, 2H); 2,80 - 3,65 (komplexer Bereich, 10H); 3,75 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 5,25 (m, 1H); 6,45 (dd, 1H); 6,95-7,50 (m, 4H) ppm.

Beispiel 104

2,6-Diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-5-morpholinomethyl-pyridin

[0266]



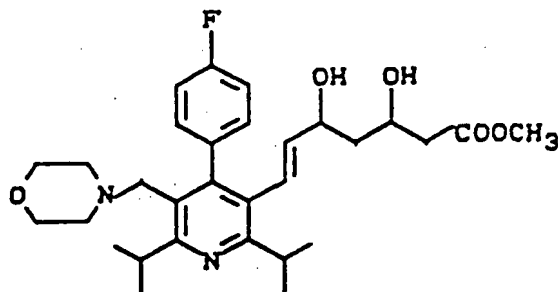
[0267] Zu 1,37 g (3,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 102 gelöst in 30 ml trockenem Toluol gibt man unter Stickstoffatmosphäre bei -78°C 20,6 ml (31 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1 m in Toluol) und rührt 1 Stunde bei derselben Temperatur. Anschließend wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Mischung unter Eiskühlung mit 20%iger Kaliumhydroxyd-Lösung hydrolysiert und mehrmals mit Toluol extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute: 1,04 g (87% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (d, 6H); 1,32 (d, 6H); 2,15 (m, 4H); 3,18 (s, 2H); 3,45 (m, 2H); 3,52 (m, 4H); 4,32 (d, 2H); 7,05-7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 105

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-morpholinomethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0268]



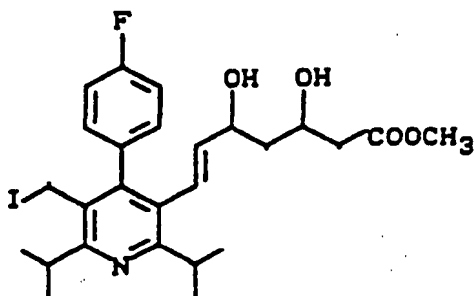
[0269] Aus der Verbindung aus Beispiel 104 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 105 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (m, 12H); 1,40 (m, 2H); 2,20 (m, 4H); 2,45 (m, 2H); 3,20 (s, 2H); 3,30 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 3,75 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 5,30 (dd, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,0 - 7,20 (m, 4H) ppm.

Beispiel 106

Methyl-erythro-(E)-7-(2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-iodomethyl-pyrid-3-yl)-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0270]



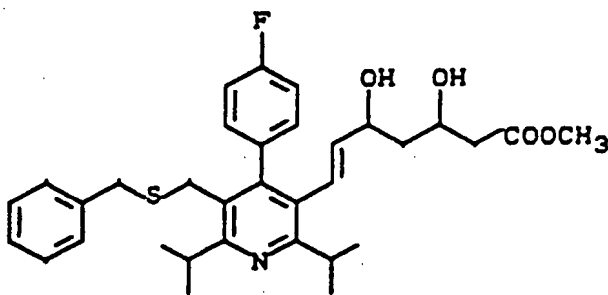
[0271] 80 mg (0,1514 mmol) der Verbindung aus Beispiel 105 werden in 5 ml Methyljodid gelöst, 3 Stunden auf 30°C und über Nacht bei 60°C unter Lichtausschuß gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingeeengt und im Exsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält 120 mg Rohprodukt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,20 - 1,70 (komplexer Bereich, 14H); 2,45 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,20 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 5,30 (dd, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,0 - 7,25 (m, 4H) ppm.

Beispiel 107

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-benzylthio-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0272]



[0273] Zu 90 mg (0,158 mmol) der Verbindung aus Beispiel 106 gelöst in 2 ml trockenem Dichlormethan gibt man unter Stickstoffatmosphäre hintereinander 22,3 µl (0,19 mmol) Benzylmercaptan, 32,7 µl (0,237 mmol) Triethylamin und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Mischung wird mit Dichlormethan verdünnt und mehrmals mit Wasser extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Einengen im Vakuum, wird der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Essigester/ Petrolether 1:1) chromatographiert.

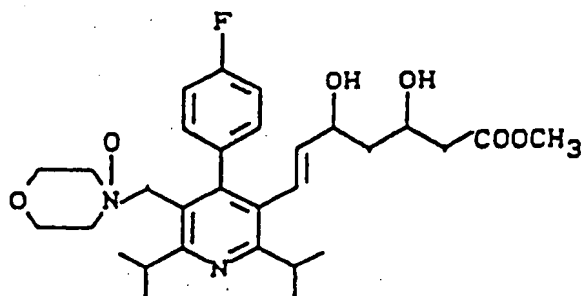
Ausbeute: 20 mg (22,4% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (m, 12H); 1,4 (m, 2H); 2,40 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,28 (s, 2H); 3,55 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 5,25 (dd, 1H); 6,25 (d, 1H); 6,90 - 7,28 (m, 9H) ppm.

Beispiel 108

4-[[5-(3,5-dihydroxy-6-methoxycarbonylhex-1-enyl)-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-3-yl]methylmorpholinoxid

[0274]



[0275] Zu 80 mg (0,1515 mmol) der Verbindung aus Beispiel 105 gelöst in 3 ml trockenem Dichlormethan gibt man 52 mg (0,303 mmol) m-Chlorperbenzoesäure und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Die Mischung wird nacheinander mit Kaliumjodid-Lösung, Natriumthiosulfat-Lösung und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

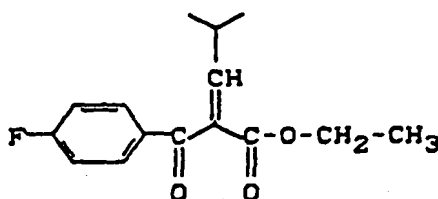
Ausbeute: 60 mg (73% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 - 1,55 (komplexer Bereich, 14H); 2,45 (m, 2H); 2,70 - 3,70 (komplexer Bereich, 10H); 3,75 (s, 3H); 4,0 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 5,25 (dd, 1H); 6,25 (d, 1H); 7,0 - 7,30 (m, 4H) ppm.

Beispiel 109

2-(4-Fluorbenzoyl)-4-methyl-pent-2-en-carbonsäureethylester

[0276]

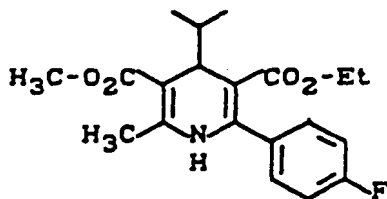


[0277] Eine Lösung von 210 g (1 mol) 4-Fluorbenzoylessigsäureethylester und 144 g (2 mol) 2-Methylpropanal wird in 100 ml Isopropanol mit 7 ml Piperidin und 5 ml Essigsäure über Nacht bei 50°C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird der Ansatz bei ca. 15 Torr eingeeengt und das Rohprodukt (270 g, ca. 85%ig) ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 110

3-Ethoxycarbonyl-2-(4-Fluorphenyl)-1,4-dihydro-4-isopropyl-6-methyl-5-methoxycarbonyl-pyridin

[0278]



[0279] 62,9 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 109 und 21,9 g (0,19 mol) 3-Amino-crotonsäure-methylester werden in 200 ml Ethylenglykol über Nacht am Rückfluß gekocht. Man extrahiert dreimal mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 2 N Salzsäure und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und engt zur Trockene ein. Der Rückstand (65 g) wird in zwei Portionen an je 750 g Kieselgel (230 - 400 mesh) in einer Säule (7,5 cm ø) mit Petrolether/Essigester 10:1 → 5:1 chromatographiert.

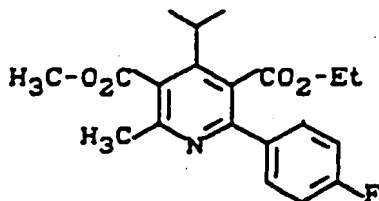
Ausbeute: 21,5 g (31%) gelbe Kristalle

Schmp.: 109°C

Beispiel 111

3-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-5-methoxycarbonyl-6-methyl-pyridin

[0280]

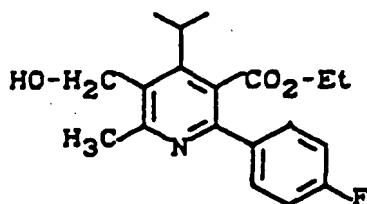


[0281] Analog Beispiel 3 wurde aus 14,9 g (14,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 110 das Beispiel 111 hergestellt. Ausbeute: 15,2 g (102%) Rohprodukt, farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (t, 3H, CH₂CH₃); 1,33 (d, 6H, CH(CH₃)₂); 2,55 (s, 3H, 6-CH₃); 3,15 (sept, 1H, CH(CH₃)₂); 3,95 (s, 3H, O-CH₃); 4,08 (q, 2H, CH₂-CH₃); 7,1 (m, 2H, 3'-H); 7,55 (m, 2H, 2'-H); ppm.

Beispiel 112

3-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4-isopropyl-6-methyl-pyridin

[0282]

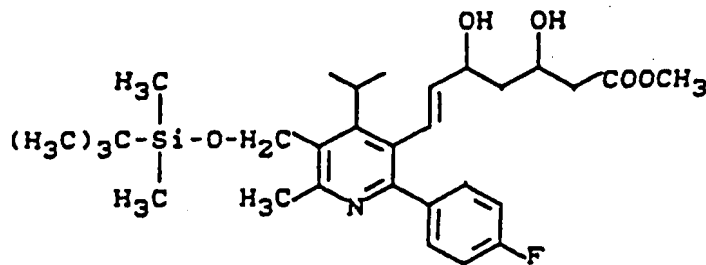


[0283] Analog Beispiel 4 wurde aus 10 g (27,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 111 das Beispiel 112 hergestellt. Ausbeute: 4,53 g (49% der Theorie) gelbliche Kristalle Schmp. : 113°C

Beispiel 113

Methyl-erythro-(E)-7-[5-tert.butyltrimethylsilyloxymethyl-2(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0284]



[0285] Aus der Verbindung des Beispiels 112 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 5, 6, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 113 hergestellt.

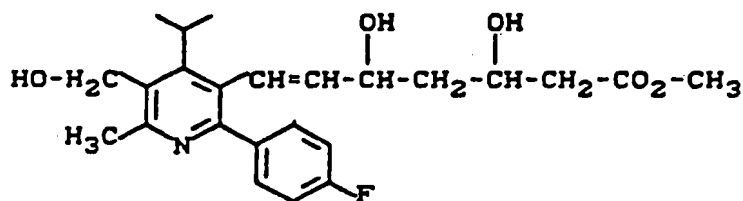
Man erhielt einen farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,2 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 9,13 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃); 1,3 (m, 8H, CH(CH₃)₂ + CH(OH)-CH₂-CH(OH)); 2,4 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,65 (s, 3H, 6'-CH₃); 3,1 (b, 1H, OH); 3,65 (b, 1H, OH); 3,7 (s, 3H, O-CH₃); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,35 (m, 1H, CH-OH); 4,8 (s, 2H, 5'-CH₂); 5,15 (dd, 1H, 6-H); 6,7 (d, 1H, 7-H); 7,0 (m, 2H, 3''-H); 7,35 (m, 2H, 2''-H) ppm.

Beispiel 114

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0286]



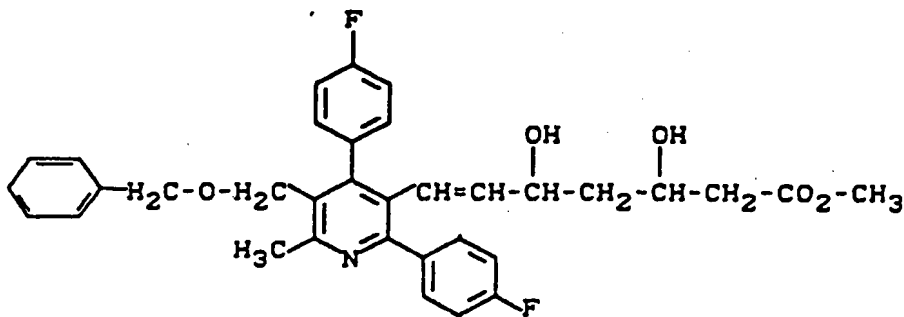
[0287] 223 g (0,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 113 werden in 5 ml Methanol mit 0,5 ml 1 N Salzsäure 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Einengen und Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel 230-400 mesh, ø 2 cm, Chloroform/Methanol 10:1 ergeben 100 mg (57% der Theorie) farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 - 1,45 (m, 8H, CH(CH₃)₂ + CH(OH)-CH₂-CH(OH)); 2,4 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,7 (s, 3H, 6'-CH₃); 3,1 (b, 1H, OH); 3,6 (m, 2H, CH(CH₃)₂ + OH); 3,7 (s, 3H, O-CH₃); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,35 (m, 1H, CH-OH); 4,88 (s, 2H, 5'-CH₂); 5,18 (dd, 1H, 6'-H); 6,7 (d, 1H, 7-H); 7,03 (m, 2H, 3''-H); 7,38 (m, 2H, 2''-H) ppm.

Beispiel 115

Methyl-erythro-(E)-7-[5-benzyloxymethyl-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat

[0288]



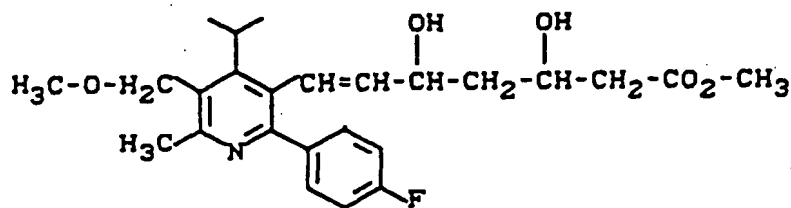
[0289] Aus der Verbindung des Beispiels 112 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 12, 6, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 115 hergestellt. Man erhielt einen farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 - 1,45 (m, 8H, CH(CH₃)₂ + CH(OH)-CH₂-CH(OH)); 2,4 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,6 (s, 3H, 6'-CH₃); 3,05 (b, 1H, OH); 3,5 (m, 2H, CH(CH₃)₂ + OH); 3,72 (s, 3H, O-CH₃); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,35 (m, 1H, CH-OH); 4,62 (s, 2H, O-CH₂); 4,66 (s, 2H, OCH₂); 5,15 (dd, 7H, 6-H); 6,2 (d, 1H, 7-H); 7,12 (m, 2H, 3''-H); 7,3 - 7,45 (m, 7H, Aromaten-H) ppm.

Beispiel 116

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-5-methoxymethyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0290]



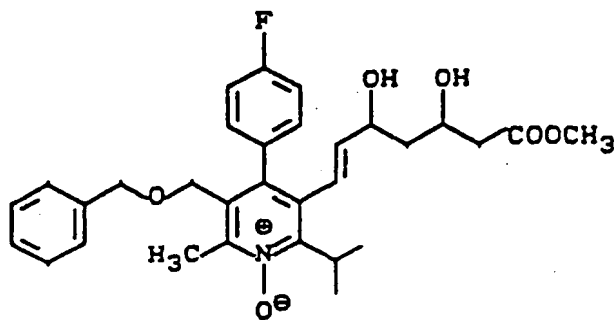
[0291] Aus der Verbindung des Beispiels 112 wurde in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 59, 6, 7, 8, 9 und 10 das Beispiel 116 hergestellt. Man erhielt einen farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,2 - 1,45 (m, 8H, CH(CH₃)₂ + CH(OH)-CH₂-CH(OH)); 2,4 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,63 (s, 3H, 66'-CH₃); 3,15 (b, 1H, OH); 3,5 (m, 4H, O-CH₃ + CH(CH₃)₂); 3,62 (b, 1H, OH); 3,71 (s, 3H, COOCH₃); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,35 (m, 1H, CH-OH); 4,55 (s, 2H, O-CH₂); 5,15 (dd, 1H, 6-H); 6,65 (d, 1H, 7-H); 7,0 (m, 2H, 3''-H); 7,35 (m, 2H, 2''-H) ppm.

Beispiel 117

3-Benzoyloxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-(methyl-erythro-(E)-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat-7-yl)-pyridin-N-oxid

[0292]



[0293] 208,4 mg (0,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 64 gelöst in 10 ml Dichlormethan werden mit 863 mg (4 mmol) 80 %iger meta-Chlorperoxybenzoesäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen im Vakuum wird der Rückstand an einer Säule (Kieselgel 70-230 mesh, mit Dichlormethan/Methanol 96:4) chromatographiert.

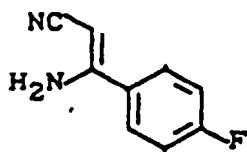
Ausbeute: 107 mg (50% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,20 - 1,60 (m, 2H); 1,45 (d, 6H); 2,40 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 3,62 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,12 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 4,38 (s, 2H); 5,23 (dd, 1H); 6,28 (d, 1H); 7,00 - 7,40 (m, 9H) ppm.

Beispiel 118

3-Amino-4'-fluor-zimtsäurenitril

[0294]

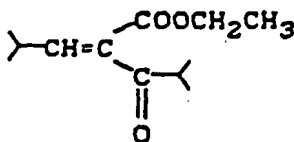


[0295] Zu einer Suspension von 30 g (1 mol) Natriumhydrid in 300 ml p.a. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 41 g (1 mol) Acetonitril, 135 g (1,1 mol) 4-Fluorbenzonitril und 7,4 g (0,1 mol) tert.-Butanol in 300 ml Tetrahydrofuran zu und erhitzt auf ca. 30°C, bis die Reaktion anspringt. Unter externem Kühlen wird der Rest bei 35 - 40°C zugetropft und anschließend 30 min unter Rückfluß gekocht. Dann werden vorsichtig 500 ml Wasser zugetropft, die wäßrige Phase zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösemittels bleibt ein Kristallbrei, der mit Ether verrührt und abgesaugt wird (65,1 g). Das Filtrat wird zur Trockene einrotiert, mit Toluol über 300 g Kieselgel filtriert und wie oben aus Ether kristallisiert (46,3 g). Ausbeute: 111,4 g (69% der Theorie) farblose Kristalle Schmp.: 108°C

Beispiel 119

E/Z-4-Methoxycarbonyl-2,6-dimethyl-hept-4-en-3-on

[0296]



[0297] 158 g (1 mol) Isobutyrylessigsäureethylester, 108 g (1,5 mol) Isobutyraldehyd, 8,75 ml Piperidin und 6,25 ml Essigsäure werden in 400 ml Isopropanol 20 h bei 50°C gerührt. Man zieht im Wasserstrahlvakuum flüchtige Komponenten ab und destilliert anschließend im Hochvakuum.

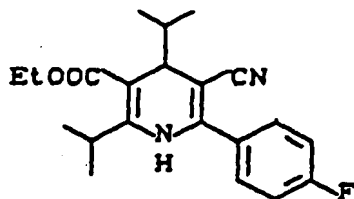
Ausbeute: 145 g (68 % der Theorie) farbl. Öl,

Kp = 60°C, 0,2 mbar

Beispiel 120

3-Cyano-5-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-4,6-diisopropyl-pyridin

[0298]



[0299] 26,7 g (165 mmol) der Verbindung aus Beispiel 118 und 35 g (165 mmol) E/Z-4-Ethoxycarbonyl-2,6-dimethyl-hept-4-en-3-on aus Beispiel 130 werden 4 h bei 200°C Badtemperatur erhitzt. Dann gibt man weitere 17 g (80 mmol) der letzten Komponente zu und erhitzt über Nacht. Der Rückstand wird mit 3 l Toluol/Petrolether (1:1), 3 l Toluol und 2 l Toluol/Essigester (10:1) über 450 g Kieselgel (230-400 mesh) vorgereinigt. Aus dem eingeeengten Filtrat kristallisieren aus Ether 5,7 g (9,7%) gelbliche Kristalle (Schmp.: 140°C). Das Filtrat wird nochmal an 750 g Kieselgel mit Petrolether/Essigester (10:1) chromatographiert. Man erhält zwei Zonen:

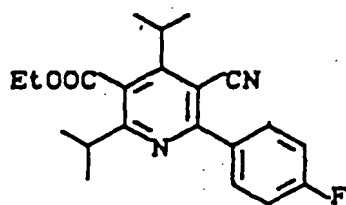
1. 7,4 g (12,5%) farblose Kristalle vom Schmp.: 141°C (aus Ether/Petrolether) und als Nebenprodukt
2. 3,5-Bis-cyano-2,6-bis-4-fluorphenyl-1,4-dihydro-4-isopropyl-pyridin [2,2 g (3,7%) gelbliche Kristalle vom Schmp.: 227 - 228°C, aus Ether/Petrolether].

Gesamtausbeute: 13,1 g (22% der Theorie)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,93 (d, 3H); 1,02 (d, 3H); 1,2 (m, 6H); 1,3 (t, 3H); 1,8 (m, 1H); 3,6 (d, 1H); 4,2 (m, 2H); 6,15 (b, 1H); 7,2 (t, 2H); 7,53 (m, 2H) ppm.
Beispiel 121

3-Cyano-5-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-pyridin

[0300]



[0301] Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 3 aus 16,0 g (45 mmol) der Verbindung aus Beispiel 120.

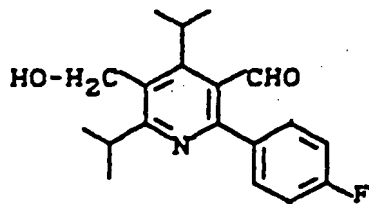
Ausbeute: 14,5 g (91% der Theorie)

Schmp.: 82°C

Beispiel 122

2-(4-Fluorphenyl)-3-formyl-5-hydroxymethyl-4,6-diisopropyl-pyridin

[0302]

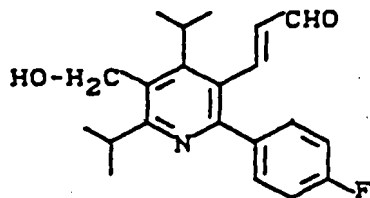


[0303] Zu einer Lösung von 14,5 g (41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 121 in 320 ml Toluol p.a. tropft man unter Argon bei -78°C bis -75°C 110 ml (165 mmol) einer 1,5 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, rührt 2 h bei dieser Temperatur und anschließend 1 h bei -20°C. Dann werden 350 ml Wasser und 250 ml Essigester zugetropft, mit Kieselgur abgesaugt, mit Essigester nachgewaschen und die wäßrige Phase mit 300 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Säulenchromatographie an 500 g Kieselgel (230-400 mesh) mit Petrolether/Essigester (5:1) und Umkristallisation aus Ether/Petrolether ergibt 5,4 g (42% der Theorie) gelbliche Kristalle vom Schmp.: 147°C.

Beispiel 123

(E)-3-[2-(4-Fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-prop-2-enal

[0304]

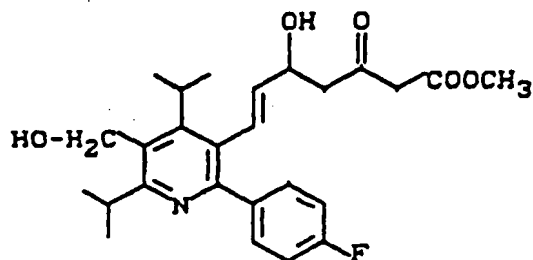


[0305] Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 8 aus 200 mg (6,6 mmol) 80%igem Natriumhydrid, 0,86 g (3,3 mmol) Diethyl-2-(cyclohexylamino)-vinylphosphonat und 0,94 g (3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 122.
Ausbeute: 0,46 g (45% der Theorie)
Schmp.: 210°C

Beispiel 124

Methyl-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

[0306]

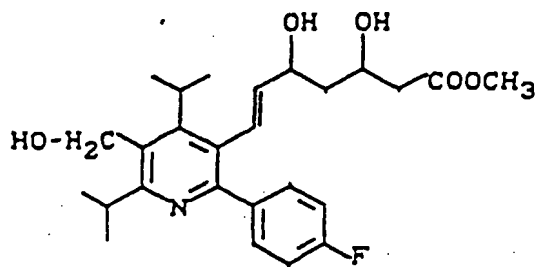


[0307] Zu einer Suspension von 0,15 g (5 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 6,5 ml Tetrahydrofuran p.a. tropft man bei 0°C - 5°C unter Argon 0,5 ml (4,5 mmol) Acetessigsäuremethylester. Nach jeweils 15 min. werden bei 0°C zuerst innerhalb 10 min 3,65 ml (6 mmol) 15%iges Butyllithium in Hexan zugetropft, dann eine Lösung von 1,01 g (4,5 mmol) trockenem Zinkbromid in 4,5 ml Tetrahydrofuran und schließlich 0,51 g (1,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 123. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, versetzt langsam mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert die wäßrige Phase mit Essigester, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Nach Säulenchromatographie (ø 3 cm) an 20 g Kieselgel (230-400 mesh) mit Petrolether-Essigester (1:1) erhält man 0,17 g (25% der Theorie) gelbliches Öl. $R_f = 0,35$ (Petrolether-Essigester (1:1)).

Beispiel 125

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0308]



[0309] Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 10 aus 0,15 g (0,33 mmol) der Verbindung aus Beispiel 124.

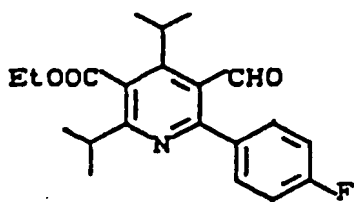
Ausbeute: 85 mg (56% der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,25 - 1,6$ (m, 14H, $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{OH}) + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,45 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 3,1 (b, 1H, OH); 3,45-3,7 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{OH}$); 3,7 (s, 3H, OCH_3); 4,1 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$); 4,35 (m, 1H, $\text{CH}(\text{OH})$); 4,85 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 5,7 (dd, 1H, 6-H); 6,25 (d, 1H, 7-H); 7,05 (t, 2H, 3"-H); 7,45 (m, 2H, 2"-H) ppm.

Beispiel 126

5-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-3-formyl-4,6-diisopropyl-pyridin

[0310]

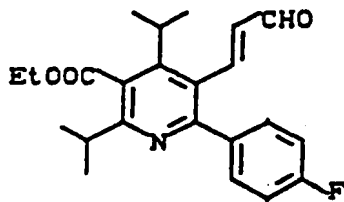


[0311] Die Darstellung erfolgt analog dem Verfahren für Beispiel 122 aus 3,5 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 121 und 35 ml 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, wobei 1,5 h die Temperatur bei -75°C gehalten wird, dann auf -30°C erwärmt wird, bevor man mit Wasser versetzt. Ausbeute: 0,8 g (22% der Theorie) farblose Kristalle Schmp.: 88°C (aus Petrolether)

Beispiel 127

(E)-3-[5-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-prop-2-enal

[0312]



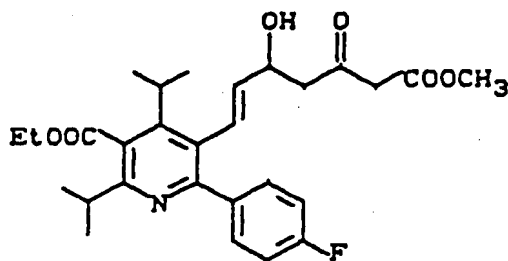
[0313] Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 8 aus 1,25 g (3,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel 126.

Ausbeute: 0,17 g (72% der Theorie) farbloses Öl $R_f = 0,35$ (Petrolether-Essigester (5:1)).

Beispiel 128

Methyl-(E)-7-[5-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

[0314]

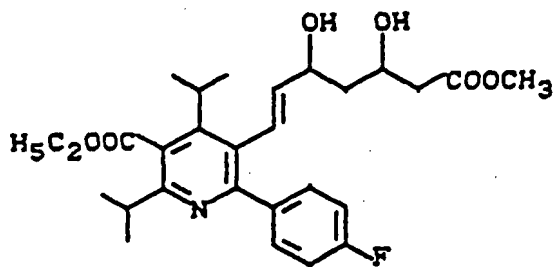


[0315] Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 123 aus 0,95 g (2,48 mmol) der Verbindung aus Beispiel 127. Ausbeute: 0,83 g (67% der Theorie) farbloses Öl
 $R_f = 0,27$ (Petrolether-Essigester (2:1))

Beispiel 129 (Vergleichsbeispiel)

Methyl-erythro-(E)-7-[5-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat

[0316]



[0317] Die Darstellung erfolgt analog der Vorschrift von Beispiel 10 aus 0,89 g (1,66 mmol) der Verbindung aus Beispiel 128.

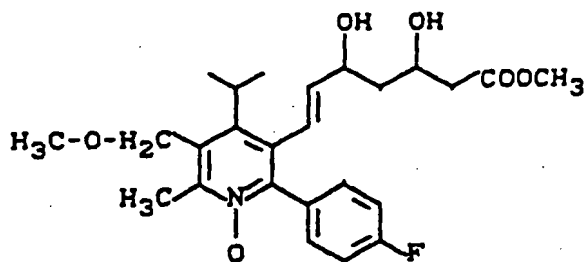
Ausbeute: 0,65 g (78% der Theorie) farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,25 - 1,5$ (m, 17H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2\text{-CH}_3 + \text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2$); 2,42 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 2,95 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,15 (b, 1H, OH); 3,2 (m 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,6 (b, 1H, OH); 3,7 (s, 3H, O- CH_3); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,4 (m, 3H, $\text{CH-OH} + \text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); 5,2 (dd, 1H, 6-H); 6,75 (d, 1H, 7-H); 7,05 (t, 2H, 3"-H); 7,45 (m, 2H, 2"-H) ppm.

Beispiel 130

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-5-methoxy-methyl-6-methyl-1-oxyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat

[0318]



[0319] 67 mg (0,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel 116 und 54 mg (0,17 mmol) 55%ige Metachlorperbenzoesäure werden in 6 ml Dichlormethan 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird abgezogen, der Rückstand in 20 ml Essigester aufgenommen und mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit 20 ml Essigester gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird an 10 g Kieselgel (230-400 mesh) in einer Säule (\varnothing 2 cm) mit Essigester und Essigester/Methanol (10:1) chromatographiert.

Ausbeute: 57 mg (82% der Theorie) amorpher Feststoff

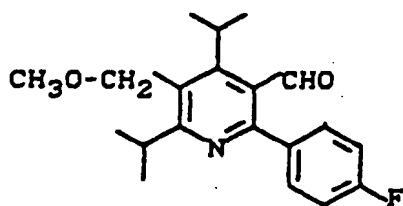
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,1 - 1,3$ (m, 2H, $\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{OH})$); 1,35 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 2,6 (s, 3H, $6'\text{-CH}_3$); 3,4 (b, 1H, OH); 3,5 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2\text{-O-CH}_3$); 3,28 (b, 1H, OH); 3,72 (s, 3H, COOCH_3); 4,05 (m, 1H, HO-C-H); 4,28 (m, 1H, HO-C-H); 4,55 (s, 2H, O-CH_2); 5,12 (dd, 1H, 6-H); 6,38 (d, 1H, 7-H); 7,05 - 7,25 (m, 4H, Aromaten-H) ppm.

MS: $m/e = 461$ (9%), M^+ .

Beispiel 131

2-(4-Fluorphenyl)-3-formyl-4,6-diisopropyl-5-methoxymethyl pyridin

[0320]

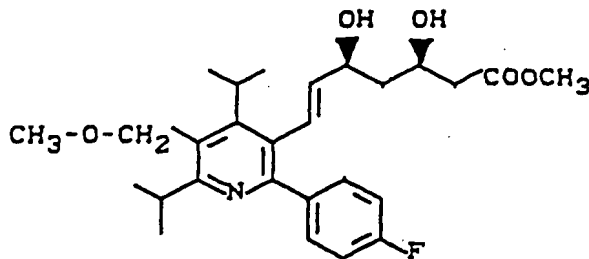


[0321] Aus 3,15 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 122 in Analogie zur Vorschrift aus Beispiel 59 erhält man 3,15 g (96 % der Theorie) farblose Kristalle vom Schmp, 77°C (aus MeOH)

Beispiel 132

Methyl-erythro-(E)-7-[2-(4-fluorphenyl)-4,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0322]



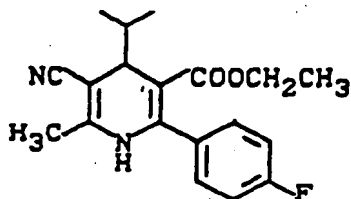
[0323] Aus der Verbindung aus Beispiel 131 erhält man gemäß den Vorschriften aus Beispiel 8, 9 und 10 farblose Kristalle vom Schmp. 92°C (aus Ether/Petrolether)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,3$ (m, 14H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + 4\text{-H}$); 2,4 (m, 2H, 2-H); 3,05 (b, 1H, OH); 3,3-3,57 (m, 5H, $\text{O-CH}_3 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,62 (b, 1H, OH); 3,72 (s, 3H, COOCH_3); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,35 (m, 1H, CH-OH); 4,55 (s, 2H, O-CH_2); 5,5 (dd, 1H, 6-H); 6,75 (d, 1H, 7-H); 7,0 (+, 2H, $3''\text{H}$); 7,45 (m, 2H, $2''\text{-H}$).

Beispiel 133

5-Cyano-3-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-4-isopropyl-6-methyl-pyridin

[0324]



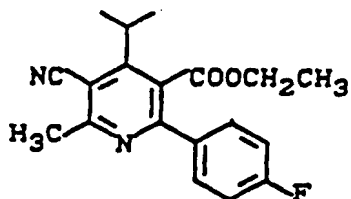
[0325] 17,4 g (0,2 mol) 3-Amino-crotonsäurenitril und 56 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 109 werden in 800 ml Ethanol über Nacht am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand an Kieselgel mit Petrolether/Essigester 20:1 chromatographiert.

Ausbeute: 14,9 g (21 % der Theorie)

¹H-NMR (COCl₃): δ = 1,0 (m, 9H); 1,9 (m, 1H); 2,2 (m, 3H); 3,6 (d, 1H); 3,9 (m, 2H); 5,75 (b, 1H); 7,1 (t, 2H); 7,25 (m, 2H).
Beispiel 134

5-Cyano-3-ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyridin

[0326]

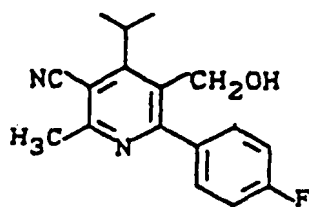


[0327] Analog Beispiel 3 aus 9,8 g (30 mmol) der Verbindung aus Beispiel 133
Ausbeute: 9,4 g (96 % der Theorie), Schmp. 76°C.

Beispiel 135

5-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-4-isopropyl-5-methyl-pyridin

[0328]

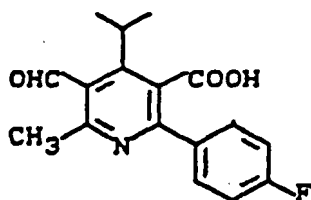


[0329] Unter Argon gibt man zu einer Lösung von 9,8 g (30 mmol) der Verbindung aus Beispiel 134 in 150 ml Toluol

p.a. bei -75°C innerhalb von 1,5 h 50 ml (60 mmol) 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol zu und rührt weitere 30 min.

[0330] Bei -30°C werden vorsichtig 280 ml Wasser zugetropft, mit Kieselgur abgesaugt und mit Essigester nachgewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Säulenchromatographie (400 g Kieselgel, 230-400 mesh, ø 6 cm, Petrolether/Essigester 10/1 → 5/1) ergibt 3 Zonen:

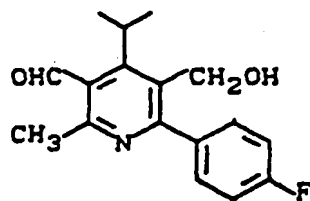
1. 3-Ethoxycarbonyl-2-(4-fluorphenyl)-5-formyl-4-isopropyl-6-methyl-pyridin



2,6 g (26 % der Theorie) vom Schmp. 53°C

2. 2,1 g (25 % der Theorie) der Titelverbindung (Beispiel 135) Schmp. 157°C aus Ether/Petrolether.

3. 2-(4-Fluorphenyl)-5-formyl-3-hydroxymethyl-4-isopropyl-6-methyl-pyridin

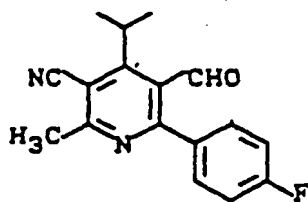


1,6 g (19 % der Theorie), Schmp. 150°C aus Ether/Petrolether.

Beispiel 136

5-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-3-formyl-4-isopropyl-6-methylpyridin.

[0331]



[0332] Zu 1,1 g (14 mmol) DMSO in 8 ml Methylenchlorid tropft man bei -75°C 2,2 g (10,5 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid in 10 ml Methylenchlorid, rührt 10 min bei -70°C, tropft dann eine Lösung von 2,0 g (7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 135 in 50 ml Methylenchlorid zu und rührt 1 h bei -70°C.

[0333] Zu der jetzt vorliegenden Suspension werden 2,1 ml (21 mmol) Triethylamin getropft und 10 min bei -65°C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrock-

net und eingengt.

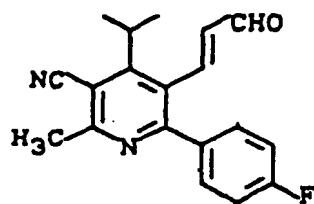
Rohausbeute: 2,0 g (100 % der Theorie), Schmp. 109°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,52 (d, 6H, CH(CH₃)₂); 2,9 (s, 3H, 6-CH₃); 4,0 (sept. 1H, CH(CH₃)₂); 7,2 (m, 2H, 3'-H); 7,5 (m, 2H, 2'-H); 9,95 (s, 1H, CHO).

Beispiel 137

(E)-3-[5-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methylpyrid-3-yl]-prop-2-enal

[0334]

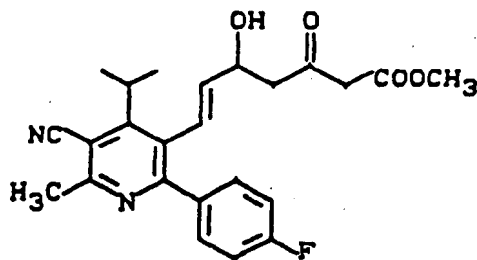


[0335] Analog Beispiel 8 aus 1,9 g der Verbindung aus Beispiel 136 Ausbeute: 0,6 g (28 % der Theorie), Schmp. 112°C (Ether-Petrolether).

Beispiel 138

Methyl-(E)-7-[5-cyano-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-enoat

[0336]

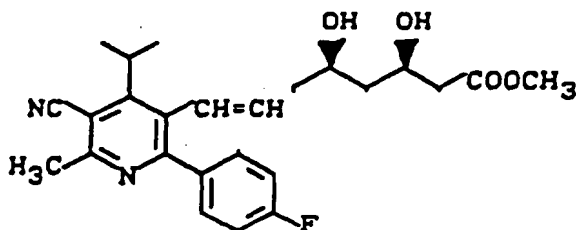


[0337] Analog Beispiel 9 aus 0,52 g (1,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel 137 Ausbeute: 0,32 g (44 % der Theorie) gelbliches Öl.

Beispiel 139 (Vergleichsbeispiel)

Methyl-erythro-(E)-7-[5-Cyano-2-(4-fluorphenyl)-4-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0338]



[0339] Analog Beispiel 10 aus 0,32 g der Verbindung aus Beispiel 138

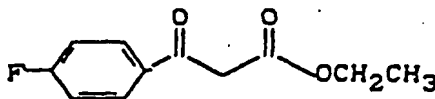
Ausbeute: 0,15 g (47 % der Theorie) gelbliches Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,35 (m, 2H, CH(OH)CH₂-CH(OH)); 1,45 (d, 6H, CH(CH₃)₂); 2,42 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,7 (s, 3H, 6-CH₃); 3,55 (m, 2H, CH(CH₃)₂ + OH); 3,68 (b, 1H, OH); 3,72 (s, 3H, O-CH₃); 4,13 (m, 1H, CH(OH)), 4,4 (m, 1H, CH(OH)); 5,32, (dd, 1H, Olefin-H); 6,6 (d, 1H, Olefin-H); 7,08 (m, 2H, 3"-H); 7,45 (m, 2H, 2"-H).

Beispiel 140

4-Fluorbenzoylessigsäureethylester

[0340]

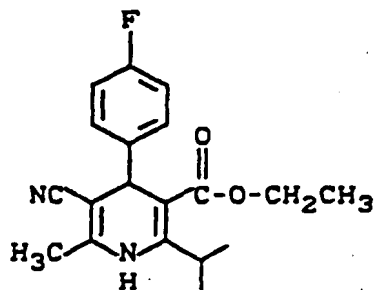


[0341] In einen Liter Diethylether p.a. werden 21,7 g (0,72 mol) Natriumhydrid (80 %ig, 20 % Mineralöl) eingewogen und anschließend 85,5 g (127 ml, 0,72 mol) Kohlensäurediethylester (VK 22-010) zugegeben. In dieser Lösung wird in der Siedehitze über einen Zeitraum von 4 Stunden eine Lösung von 100 g (0,72 mol) 4-Fluoracetophenon in 300 ml Diethylether zugetropft (kräftiger, mechanischer Rührer erforderlich; es bildet sich ein zäher Brei). Danach wird eine weitere Stunde am Rückfluß gekocht, dann auf ca. 5°C abgekühlt und bei dieser Temperatur unter N₂ zunächst eine Lösung aus 50 ml Essigsäure und 100 ml Et₂O zugetropft. Anschließend wird etwa 500 ml H₂O zugetropft und die organische Phase abgetrennt. Die Wasserphase wird nochmals mit Et₂O extrahiert (2 x 400 ml), die vereinigten etherischen Phasen mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über eine kurze Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausbeute: 93g (60 %) Kp 0,4 mm (53, 33 Pascals) 99-102°C

Beispiel 141

5-Cyano-3-ethoxycarbonyl-4-(4-fluorphenyl)-1,4-dihydro-2-isopropyl-6-methyl-pyridin

[0342]

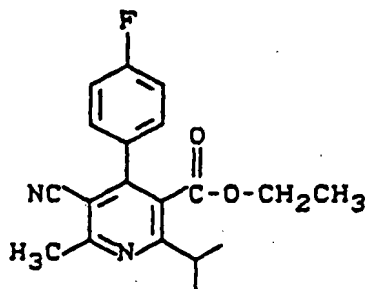


[0343] 52,8 g (0,2 mol) der Verbindung aus Beispiel 1 und 16,4 g (0,2 mol) 3-Amino-crotonsäurenitril werden in 200 ml Ethylenglykol 2 h am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen hebt man das abgeschiedene Öl ab, und extrahiert noch dreimal mit Ether. Die Etherphasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand und das zuerst isolierte Öl werden aus Ether kristallisiert. Ausbeute: 31,4 g (48 %), Schmp. 168°C.

Beispiel 142

5-Cyano-3-ethoxycarbonyl-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyridin

[0344]

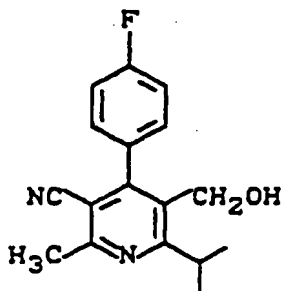


[0345] Analog Beispiel 3 werden 14,8 g (45 mmol) der Verbindung aus Beispiel 141 umgesetzt. Ausbeute: 13,7 g (93 % der Theorie) farbl. Kristalle vom Schmp. 95°C.

Beispiel 143

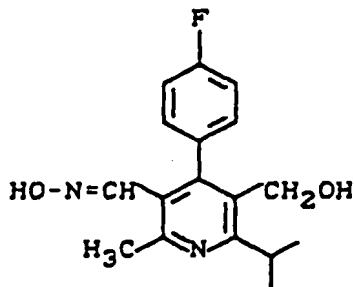
5-Cyano-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin

[0346]

Verbindung 1

5-Cyano-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxyiminomethyl-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin

[0347]

Verbindung 2

[0348] 16,3 g (50 mmol) der Verbindung aus Beispiel 142 in 240 ml Toluol p.A. tropft man bei -78°C unter Argon innerhalb von 3 h 83,3 ml (0,1 mol) 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid Lösung in Toluol, daß die Temperatur unter -75°C bleibt.

[0349] Man rührt noch 30 min bei -75°C, läßt auf -30°C erwärmen und gibt dann vorsichtig 300 ml Wasser und 160 ml Essigester zu.

[0350] Über Kieselgur wird abgesaugt und mit Essigester nachgewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zweimalige Säulenchromatographie über Kieselgel mit Toluol/Essigester 5:1 bzw. Petrolether/Essigester 5:1 ergibt 3,4 g einer Fraktion von R_f -Wert 0,2 (Petrolether/Essigester 5:1), die ein Gemisch aus 5-Cyano-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin und 4-(4-Fluorphenyl)-5-formyl-3-hydroxy-2-isopropyl-6-methyl-pyridin darstellt.

[0351] 3,16 g dieses Gemisches werden in 10 ml Methanol gelöst und zu einer Lösung von 1,22 g (17,6 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1,22 g (14,9 mmol) Natriumacetat in 10 ml Wasser gegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Methanol abrotiert, etwas Wasser zugegeben und dreimal mit Essigester extrahiert. Die org. Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, unter Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Den Rückstand chromatographiert man in einer Säule (100 g Kieselgel 230-400 mesh, ø 4 cm, Petrolether/Essigester 5:1). Man erhält zwei Fraktionen:

Verbindung 1: 0,65 g (4,9 %) farbl. Kristalle vom Schmp. 132°C
5-Cyano-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,32$ (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,6 (b, 1H, OH); 2,7 (s, 3H, 6- CH_3); 3,5 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,5 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 7,15-7,35 (m, 4H, Aromaten-H).

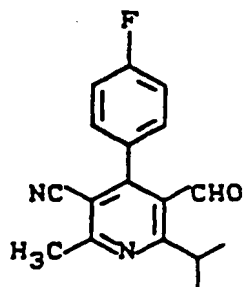
Verbindung 2: 2,15 g (15,3 %) amorpher Feststoff 5-Cyano-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxyiminomethyl-3-hydroxymethyl-2-isopropyl-6-methyl-pyridin

$^1\text{H-NMR}$ (CFCl_3): $\delta = 1,33$ (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,4 (b, 1H, -OH); 2,7 (s, 3H, 6- CH_3); 3,48 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,4 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$); 7,15 (m, 4H, Aromaten-H); 7,77 (s, 1H, CH=N-); 8,08 (s, 1H, $=\text{N-OH}$).

Beispiel 144

5-Cyano-4-(4-fluorphenyl)-3-formyl-2-isopropyl-6-methylpyridin

[0352]



A) 0,63 g (2,2 mmol) der Verbindung 1 aus Beispiel 144 wird analog dem Verfahren aus Beispiel 136 umgesetzt. Ausbeute: 0,6 g (97 %).

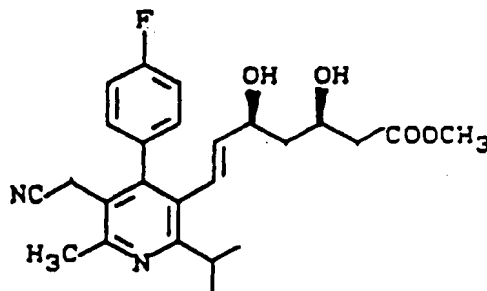
B) Zu 1,1 g (14 mmol) DMSO in 8 ml Methylenchlorid p.A. tropft man bei -78°C 4,4 g (21 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid in 15 ml Methylenchlorid und rührt 10 min bei -70°C . Dann gibt man 2,1 g (7 mmol) der Verbindung 2 aus Beispiel 143 in 50 ml Methylenchlorid zu, rührt 1 h bei -70°C , gibt jetzt 5,8 ml (42 mmol) Triethylamin zu und rührt 4 h bei Raumtemperatur. Es wird mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, eingedunstet, über 100 g Kieselgel (230-400 mesh, ϕ 4 cm, Petrolether/Essigester 10:1) chromatographiert und aus Essigester/Petrolether umkristallisiert. Ausbeute: 0,31 g (16 %), Schmp. 82°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,32$ (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,78 (s, 3H, 6- CH_3); 3,77 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 7,23 (m, 2H, 3'-H); 7,36 (m, 2H, 2'-H); 9,86 (s, 1H, CHO).

Beispiel 145

Methyl-erythro-(E)-7-[5-cyano-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-6-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0353]



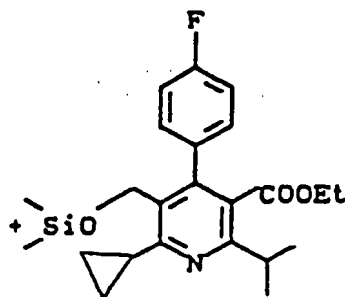
[0354] Die Umsetzung erfolgt aus der Verbindung aus Beispiel 144 in Analogie zu den Reaktionen aus Beispiel 8, 9 und 10. Farbloser Feststoff, Schmp. 124°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,3 (m, 8H, CH(CH₃)₂ + CH(OH)-CH₂-CH(OH)); 2,4 (m, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,75 (s, 3H, 6-CH₃); 3,35 (m, 2H, CH(CH₃) + OH); 3,6 (b, 1H, OH); 3,7 (s, 3H O-CH₃); 4,1 (m, 1H, CH-OH); 4,35 (m, 1H, CH-OH); 5,3 (dd, 1H, 6-H); 6,4 (d, 1H, 7-H); 7,05-7,3 (m, 4H, Ar-H).

Beispiel 146

5-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-6-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-2-isopropyl-pyridin-3-carbonsäureethylester

[0355]

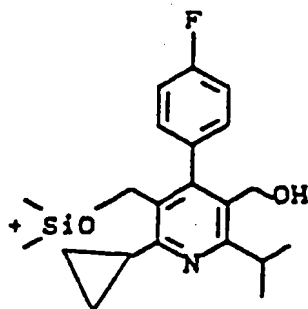


[0356] 15 g (42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 82 werden analog Beispiel 5 umgesetzt. Ausbeute: 16,9 g (85,4 % der Theorie)

Beispiel 147

3-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hydroxymethyl-6-isopropyl-pyridin

[0357]



[0358] 16,9 g (35,8) der Verbindung aus Beispiel 146 werden analog Beispiel 6 umgesetzt. Ausbeute: 12,3 g (80,1 % der Theorie).

Beispiel 148

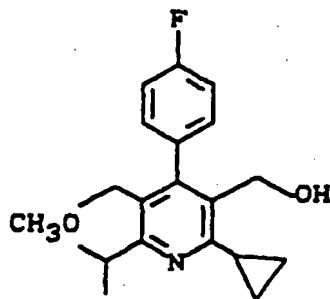
3-(tert.-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-methoxymethyl-pyridin

[0359] 5,5 g (12,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 147 werden analog Beispiel 59 umgesetzt. Ausbeute: 5,7 g Rohprodukt.

Beispiel 149

2-Cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxymethyl-6-isopropyl-5-methoxymethyl-pyridin

[0360]



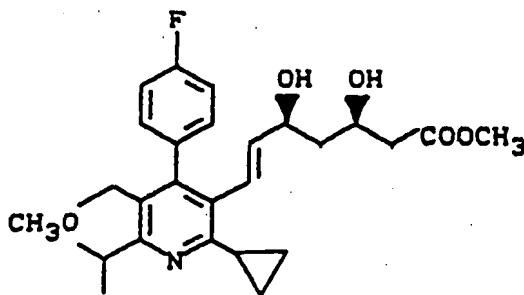
[0361] 5,7 g (12,8 mmol) des Rohproduktes aus Beispiel 148 werden in absol. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 12,8 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF) wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 50 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und es wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Petrolether/Essigester 7:3). Ausbeute: 3,9 g (94 % der Theorie).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0 (s, 6H); 0,87 (s, 9H); 0,8-1,0 (m, 2H); 1,22 (d, 6H); 1,10-1,30 (m, 2H); 2,31 (m, 1H); 3,12 (s, 3H); 3,30 (m, 1H); 3,98 (s, 2H); 4,47 (m, 2H); 7,0-7,3 (m, 4H) ppm.

Beispiel 150

Methyl-erythro-(E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat

[0362]



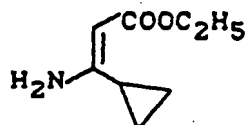
[0363] Aus der Verbindung aus Beispiel 149 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 7, 8, 9, 10, das Beispiel 150 hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,89 (m, 2H); 1,18 (m, 2H); 1,26 (d, 6H); 1,40 (m, 2H); 2,24 (m, 1H); 2,44 (m, 2H); 3,17 (s, 3H); 3,30 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 4,03 (s, 2H); 4,12 (m, 1H); 4,32 (m, 1H); 5,51 (d,d, 1H); 6,32 (d, 1H); 7,10 (m, 4H) ppm.

Beispiel 151

3-Amino-3-cyclopropyl-acrylsäureethylester

[0364]

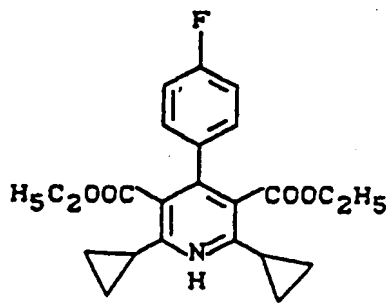


[0365] 49,9 g (0,32 mol) Cyclopropylcarbonylessigsäureethylester in 200 ml trockenem Toluol werden mit 1,1 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und bei Raumtemperatur unter Rühren mit Ammoniak-Gas gesättigt. Nach Stehenlassen über Nacht wird 8 h am Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht, wobei kontinuierlich Ammoniak-Gas eingeleitet wird. Man läßt über Nacht abkühlen, filtriert, engt die Toluollösung im Vakuum ein und destilliert im Hochvakuum bis 65°C vom nicht umgesetzten Ausgangsmaterial ab. Die Substanz befindet sich anschließend im Rückstand. Ausbeute: 11,9 g (24 % der Theorie).

Beispiel 152

1,4-Dihydro-2,6-dicyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-diethylester

[0366]



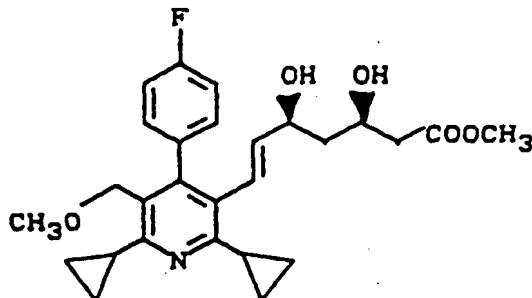
[0367] 6,2 g (40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 43 und 10,5 g (40 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40 werden in 100 ml Ethylenglykol gelöst und über Nacht am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Mischung mehrmals mit Ether extrahiert, die organische Phase je einmal mit 10 %iger Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 10,4 g (65,1 % der Theorie).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,60 (m, 4H); 0,95 (m, 4H); 1,23 (t, 6H); 2,72 (m, 2H); 4,12 (m, 4H); 5,02 (s, 1H); 5,40 (s, 1H); 6,88 (m, 2H); 7,20 (m, 2H) ppm.

Beispiel 153

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-dicyclopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0368]



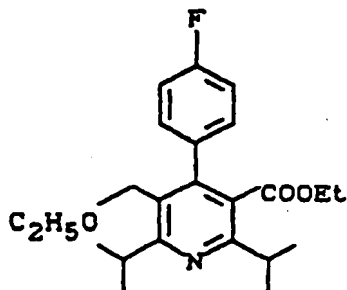
[0369] Aus der Verbindung aus Beispiel 150 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 3, 4, 59, 60, 7, 8, 9, 10, das Beispiel 153 hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (m, 4H); 1,08 (m, 4H); 1,40 (m, 2H); 2,21 (m, 2H); 2,43 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,11 (m, 1H); 4,15 (s, 2H); 4,30 (m, 1H); 5,47 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,10 (m, 4H) ppm.

Beispiel 154

2,6-Diisopropyl-5-ethoxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyridin-3-carbonsäureethylester

[0370]



[0371] Zu einer Suspension von 2,29 g (76 mmol) Natriumhydrid (80 %ig) in 30 ml absol. Tetrahydrofuran tropft man bei Raumtemperatur 4,4 ml (76 mmol) absol. Ethanol und rührt 30 min. Dann tropft man eine Lösung von 2,7 g (7,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 86 in 20 ml absol. Tetrahydrofuran zu und erhitzt über Nacht unter Rückfluß. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser gegossen und, nachdem der pH auf 8 eingestellt wurde, mehrmals mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Essigester/ Petrolether 5:95).

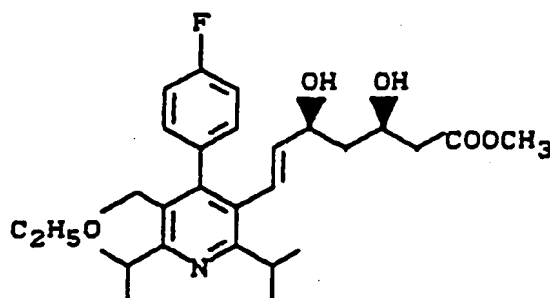
Ausbeute: 1,07 g (36,4 % der Theorie).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (t, 3H); 1,13 (t, 3H); 1,31 (m, 6H); 3,05 (m, 1H); 3,32 (q, 2H); 3,41 (m, 1H); 3,97 (q, 2H); 4,18 (d, 2H); 7,08 (m, 2H); 7,27 (m, 2H) ppm.

Beispiel 155

Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-ethoxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0372]



[0373] Aus der Verbindung aus Beispiel 154 wurde, in Analogie zu den Reaktionen aus den Beispielen 60, 7, 8, 9, 10, das Beispiel 155 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 1,13 (t, 3H); 1,20-1,50 (m, 8H); 2,43 (m, 2H); 3,30 (m, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,08 (m, 1H); 4,12 (s, 2H); 4,29 (m, 1H); 5,25 (dd, 1H); 6,30 (d, 1H); 7,0-7,2 (m, 4H) ppm.

[0374] Analog Beispiel 155 wurden aus Beispiel 86 folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel 156

[0375] Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-propyloxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

Beispiel 157

[0376] Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-isopropoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

Beispiel 158

[0377] Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-butyloxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

Beispiel 159

[0378] Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-pentyloxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat.

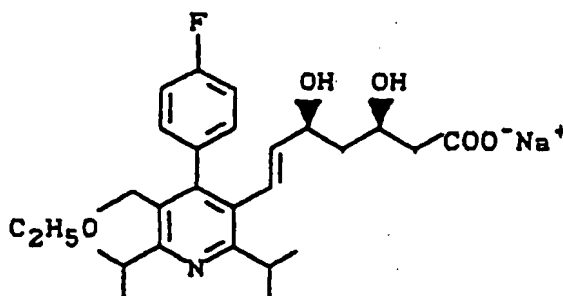
Beispiel 160

[0379] Methyl-erythro-(E)-(7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-hexyloxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.

Beispiel 161

Natrium-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-ethoxymethyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

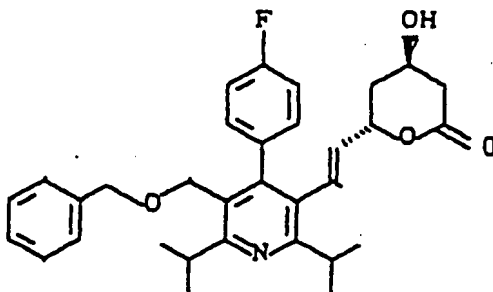
[0380]



[0381] 487 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 155 werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 10 ml 0,1 N Natronlauge versetzt. Nach 1 h wird das Tetrahydrofuran am Vakuum abgezogen und der wäßrige Rückstand wird gefriergetrocknet.
Ausbeute: 490 mg (99 % der Theorie).

Beispiel 162

[0382]

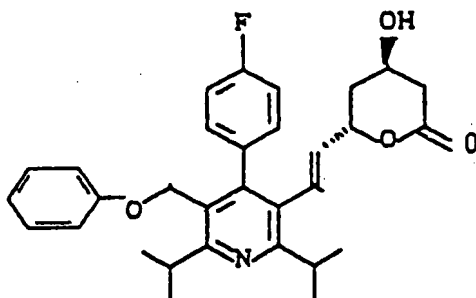


trans-(E)-6-[2-(3-benzyloxymethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-pyrid-5-yl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

[0383] 5,5 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17 werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 100 ml 0,1 N Natronlauge wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 100 ml Wasser verdünnt, mit 1 N HCl auf pH 4,4 gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 100 ml absol. Toluol gelöst, mit 40 g Molekularsieb 4 Å versetzt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom Molekularsieb abfiltriert, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wird mit Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 4,3 g (83,2 % der Theorie)

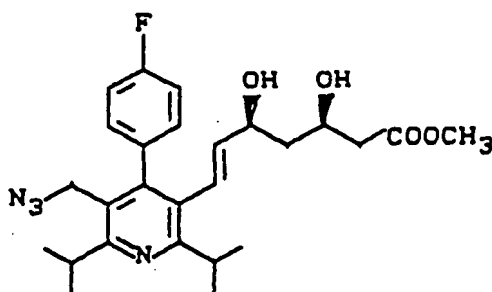
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,22 (d,6H); 1,32 (d,6H); 1,40-1,80 (m,2H); 2,45-2,70 (m,2H); 3,30 (m,2H); 4,12 (m,1H); 4,14 (s, 2H); 4,45 (s,2H); 5,04 (m,1H); 5,28 (dd,1H); 6,39 (d,1H); 6,95-7,40 (m,9H)ppm.

Beispiel 163**[0384]**

trans-(E)-6-[2-(2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-phenoxy-methyl-pyrid-3-yl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one

[0385] Analog Beispiel 162 erhält man aus 540 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 89 450 mg (89,4 % der Theorie).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,25 (d,6H); 1,30 (d,6H); 1,40-1,70 (m,2H); 2,60 (m,2H); 3,30 (m,2H); 4,18 (m,1H); 4,65 (s,2H); 5,08 (m,1H); 5,30 (dd,1H); 6,42 (d,1H); 6,70-7,30 (m,9H)ppm.

Beispiel 164**[0386]**

Methyl-erythro-(E)-7-[3-azidomethyl-2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

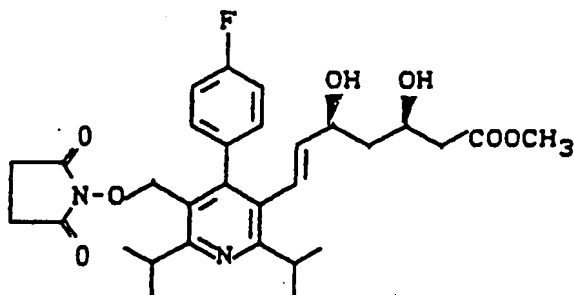
[0387] 459 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11 und 320 mg (1,1 mmol) Triphenylphosphin werden in 10 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 3,2 ml einer 0,48 molaren Lösung von HN_3 in Toluol wird mit einem Eisbad gekühlt und 173 ml (1,1 mmol) Azodicarbonsäurediethylester werden zugegeben. Anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigester/Petrolether 1:1).

Ausbeute: 260 mg (53,7 % der Theorie)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,30 (m,6H); 1,39 (d,6H); 1,25-1,60 (m,2H); 2,50 (m,2H); 3,37 (m,2H); 3,80 (s,3H); 4,15 (m,1H); 4,18 (s,2H); 4,36 (m,1H); 5,36 (dd,1H); 6,36 (d,1H); 7,15 (m,4H) ppm.

Beispiel 165

[0388]

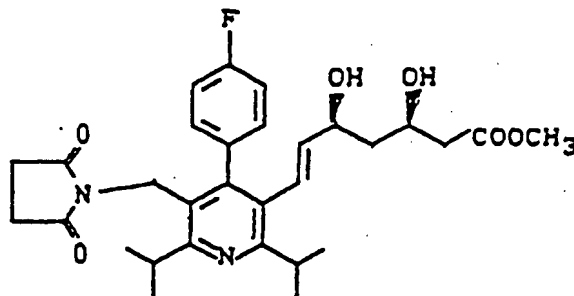


Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-succinimidooxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0389] Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 164 aus der Verbindung aus Beispiel 11 und N-Hydroxysuccinimid.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,28 (m,6H); 1,37 (d,6H); 1,2-1,5 (m,2H); 2,43 (m,2H); 2,66 (s,4H); 3,32 (sept.,1H); 3,72 (s,3H); 3,78 (sept.,1H); 4,08 (m,1H); 4,31 (m,1H); 4,86 (s,2H); 5,28 (dd,1H); 6,33 (d,1H); 7,0-7,4 (m,4H) ppm.

Beispiel 166

[0390]

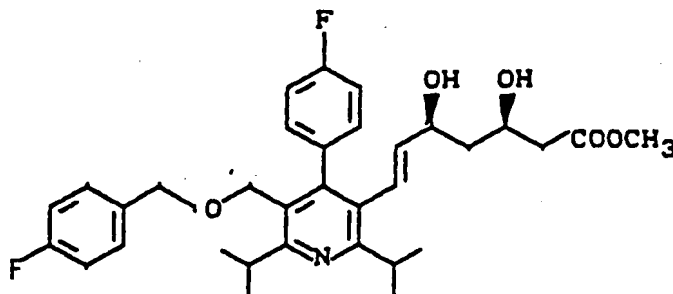


Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-succinimidomethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0391] Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 164 aus der Verbindung aus Beispiel 11 und Succinimid.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (m,12H); 1,25-1,50 (m,2H); 2,43 (m,2H); 2,51 (s,4H); 3,16 (m,1H); 3,28 (m,1H); 3,73 (s,3H); 4,07 (m,1H); 4,26 (m,1H); 4,52 (s,2H); 5,25 (dd,1H); 6,20 (d,1H); 7,0-7,2 (m,4H) ppm.

Beispiel 167

[0392]



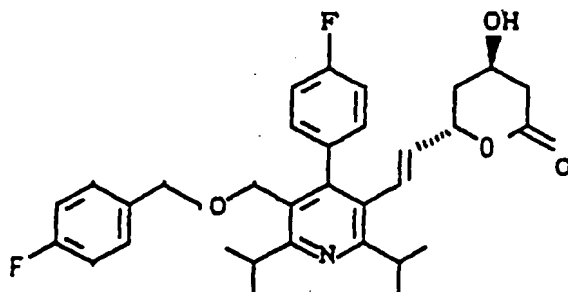
Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-3-(4-fluorbenzyloxymethyl)-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoat

[0393] Aus der Verbindung des Beispiels 4 und 4-Fluorbenzylbromid wird analog der Beispiele 12-17 das Beispiel 166 erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,25 (m,6H); 1,32 (d,6H); 1,2-1,5 (m,2H); 2,42 (m,2H); 3,30 (m,2H); 3,72 (s,3H); 4,07 (m,1H); 4,13 (s,2H); 4,28 (m,1H); 4,30 (s,2H); 5,22 (dd,1H); 6,30 (d,1H); 6,90-7,30 (m,8H) ppm.

Beispiel 168

[0394]



trans-(E)-6-[2-(2,6-diisopropyl-3-(4-fluorbenzyloxy-methyl)-4-(4-fluorophenyl)-pyrid-5-yl)-ethenyl]-3,4,5,6-tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-on

[0395] Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 164 aus der Verbindung von Beispiel 167.

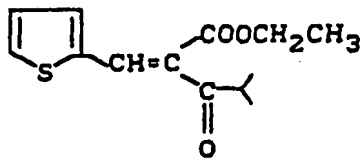
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,23 (d,6H); 1,32 (d,6H); 1,40-1,80 (m,2H); 2,40 (m,2H); 3,30 (m,2H); 4,13 (s,2H); 4,16 (m,1H); 4,30 (s,2H); 5,05 (m,1H); 5,28 (dd,1H); 6,37 (d,1H); 6,9-7,3 (m,8H) ppm.

Beispiel 169

[0396]

5

10



15 (E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-4-methyl-1-(thiophen-2-yl)penten-3-on

[0397] Analog der Vorschrift für Beispiel 1 wird die Titelverbindung aus Isobutyrylessigsäureethylester und Thiophen-2-carbaldehyd hergestellt.

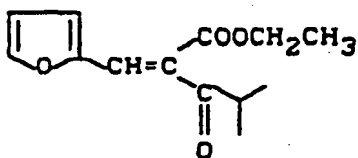
20 Ausbeute: 86 % gelbes Öl, Kp 145°C (1,5 mbar)

Beispiel 170

[0398]

25

30



35 (E/Z)-2-Ethoxycarbonyl-1-(furan-2-yl)-4-methyl-penten-3-on

[0399] Analog der Vorschrift für Beispiel 1 wird die Titelverbindung aus Furan-2-carbaldehyd und Isobutyrylessigsäureethylester hergestellt.

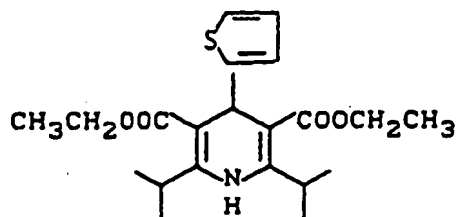
40 Ausbeute: 93 % gelbes Öl, Kp.: 130°C (0,5 mbar)

Beispiel 171

[0400]

45

50



55

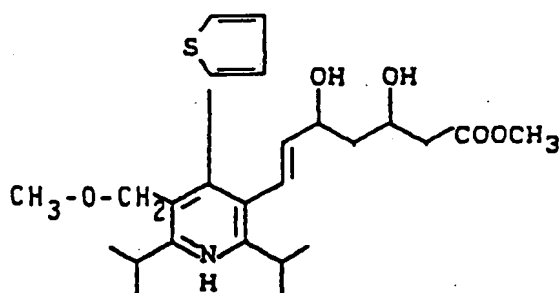
2,6-Diisopropyl-4-(thiopen-2-yl)-1,4-dihydropyridin-3,5-bis(carbonsäureethylester)

[0401] 70 g (0,28 mol) der Verbindung aus Beispiel 169 und 44 g (0,28 mol) Ethyl-3-amino-4-methyl-pent-2-enoat wurden 24 h auf 160°C erhitzt. Man nimmt in Essigester auf, wäscht dreimal mit 6 N Salzsäure, zweimal mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet die org. Phase über Natriumsulfat. Man engt im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an 400 g Kieselgel 230-400 mesh mit Petrolether/Dichlormethan 2:1.

Ausbeute: 50 g (46 %) farbl. Kristalle vom Schmp. 72°C (aus n-Hexan)

Beispiel 172

[0402]

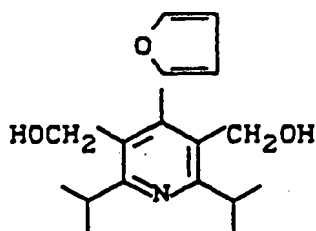


Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-4-(thiophen-2-yl)-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0403] Ausgehend von den Verbindungen aus Beispiel 171 wurde analog zu den Vorschriften für die Beispiele 3,4,59,6, 7,8,9 und 10 die Titelverbindung hergestellt. Farblose Kristalle vom Schmp. 94°C

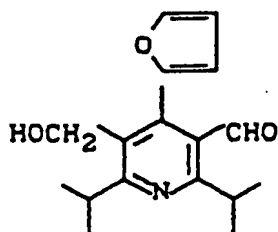
Beispiel 173

[0404]



4-(Furan-2-yl)-3,5-bis(hydroxyethyl)-2,6-diisopropylpyridin

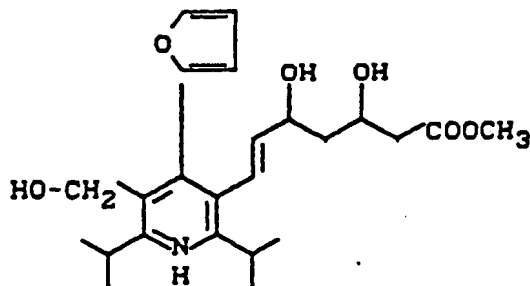
[0405] Ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 170 und Ethyl-3-amino-4-methyl-pent-2-enoat wurde in Analogie zu den Verfahren aus Beispiel 171,3 und 122 die Titelverbindung hergestellt. Farbl. Kristalle vom Schmp. 212°C.

Beispiel 174**[0406]**

3-Formyl-4-(furan-2-yl)-5-hydroxymethyl-2,6-diisopropyl-pyridin

[0407] Die Synthese erfolgt aus 32 g (0.11 mol) der Verbindung aus Beispiel 173 und 28.6 g (0.13 mol) Pyridium-chlorochromat analog zur Vorschrift von Beispiel 7.

Ausbeute: 14,6 g (46 %) farbl. Kristalle vom Schmp. 113°C

Beispiel 175**[0408]**

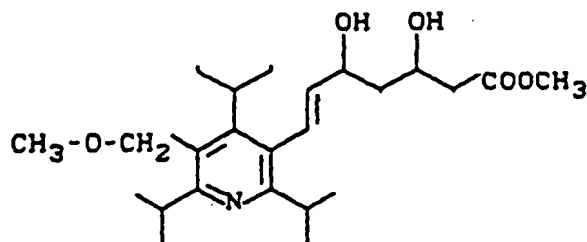
Methyl-erythro-(E)-7-[4-(furan-2-yl)-5-hydroxymethyl-2,6-diisopropyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0409] Analog den Verfahren aus den Beispielen 123, 124 und 125 wurde ausgehend von der Verbindung aus Beispiel 174 die Titelverbindung hergestellt.

Farbl. Kristalle vom Schmp. 86°C

Beispiel 176

[0410]



Methyl-erythro-(E)-7-[2,4,6-triisopropyl-5-methoxymethyl-pyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat

[0411] Ausgehend von den Verbindungen aus Beispiel 119 und Ethyl-3-amino-4-methyl-pent-2-enoat wurde in Analyse zu den Verfahren aus den Beispielen 171, 3, 4, 59, 6, 7, 8, 9 und 10 die Titelverbindung synthetisiert.

Farbl. Öl

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 1,1-1,35 (m, 18H, isopropyl-H) 1,65-1,85 (m, 2H, 4-H) 2,55 (d, 2H, 2-H), 3,2-3,45 (m, 7H, isopropyl-H, OH, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$) 3,7 (m, 4H, OH, COOCH_3) 4,35 (m, 1H, HO-CH) 4,45 (s, 2H, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$) 4,62 (m, 1H, HO-CH) 5,55 (dd, 1H, 6-H) 6,73 (d, 1H, 7-H)

AnwendungsbeispielBeispiel 177

[0412] Die Enzymaktivitätsbestimmung wurde modifiziert nach G.C. Ness et al., Archives of Biochemistry and Biophysics 197, 493 - 499 (1979) durchgeführt. Männliche Ricoratten (Körpergewicht 300 - 400 g) wurden 11 Tage mit Altrominpulverfutter, dem 40 g Cholestyramin/kg Futter zugesetzt war, behandelt. Nach Dekapitation wurde den Tieren die Leber entnommen und auf Eis gegeben. Die Lebern wurden zerkleinert und im Potter-Elvehjem-Homogenisator 3 mal in 3 Volumen 0,1 m Saccharose, 0,05 m KCl, 0,04 m $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_4$ Phosphat, 0,03 m Ethylendiamintetraessigsäure, 0,002 m Dithiothreitol (SPE)-Puffer pH 7,2, homogenisiert. Anschließend wurde 15 Minuten bei 15 000* g zentrifugiert und das Sediment verworfen. Der Überstand wurde 75 Minuten bei 100 000 g sedimentiert. Das Pellet wird in 1/4 Volumen SPE-Puffer aufgenommen, nochmals homogenisiert und anschließend erneut 60 Minuten bei 100.000 g zentrifugiert. Das Pellet wird mit der 5-fachen Menge ihres Volumens SPE-Puffer aufgenommen, homogenisiert und bei -78°C eingefroren und gelagert (= Enzymlösung).

[0413] Zur Testung wurden die Testverbindungen (oder Mevinolin als Referenzsubstanz) in Dimethylformamid unter Zugabe von 5 Vol.-% 1 n NaOH gelöst und mit 10 μl in verschiedenen Konzentrationen in den Enzymtest eingesetzt. Der Test wurde nach 20 Minuten Vorinkubation der Verbindungen mit dem Enzym bei 37°C gestartet. Der Testansatz betrug 0,380 ml und enthielt 4 μMol Glucose-6-Phosphat, 1,1 mg Rinderserumalbumin, 2,1 μMol Dithiothreitol, 0,35 μMol NADP, 1 Einheit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, 35 μMol $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_4$ -Phosphat pH 7,2, 20 μl Enzympräparation und 56 nMol 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A (Glutaryl-3- ^{14}C) 100 000 dpm.

[0414] Nach Inkubation von 60 Minuten bei 37°C wurde der Ansatz zentrifugiert und 600 μl des Überstandes auf eine 0,7 x 4 cm mit einem 5-Chlorid 100-200 mesh (Anionenaustauscher) gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit 2 ml dest. Wasser nachgewaschen und Durchlauf plus Waschwasser mit 3 ml Aquasol versetzt und im LKB-Scintillationszähler gezählt. IC_{50} -Werte wurden durch Auftrag der prozentualen Hemmung gegen die Konzentration der Verbindung im Test durch Intrapolation bestimmt. Zur Bestimmung der relativen inhibitorischen Potenz wurde der IC_{50} -Wert der Referenzsubstanz Mevinolin als 100 gesetzt und mit dem simultan bestimmten IC_{50} -Wert der Testverbindung verglichen.

| Beispiel Nr. | relative Aktivität (Mevinolin = 1) |
|--------------|------------------------------------|
| 17 | 20 |
| 70 | 30 |
| 72 | 17 |

(fortgesetzt)

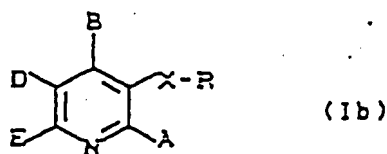
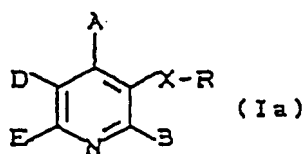
| Beispiel Nr. | relative Aktivität (Mevinolin = 1) |
|--------------|------------------------------------|
| 85 | 20 |
| 89 | 10 |
| 99 | 20 |
| 100 | 30 |
| 105 | 4 |
| 107 | 3 |
| 139 | 20 |

relative in vitro Aktivitäten, Mevinolin = 1

2. Anwendungsbeispiel**Beispiel 178**

[0415] Die subchronische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Blutcholesterinwerte von Hunden wurde in mehrwöchigen Fütterungsexperimenten geprüft. Dazu wurde die zu untersuchende Substanz über einen mehrwöchigen Zeitraum einmal täglich in einer Kapsel gesunden Beagle-Hunden zusammen mit dem Futter p.o. gegeben. Dem Futter war außerdem während der gesamten Versuchsperiode, d.h. vor, während und nach der Applikationsperiode der zu untersuchenden Substanzen Colestyramin (4 g / 100 g Futter) als Gallensäuresequestrant beige-mischt. Zweimal wöchentlich wurde den Hunden venöses Blut abgenommen und das Serumcholesterin mit einem handelsüblichen Testkit enzymatisch bestimmt. Die Serumcholesterinwerte während der Applikationsperiode wurden mit den Serumcholesterinwerten vor der Applikationsperiode (Kontrollen) verglichen.

[0416] So ergab sich z.B. für die erfindungsgemäße Verbindung Beispiel Nr. 17 nach 2-wöchiger Applikation von täglich 8 mg/kg p.o. eine Senkung des Serumcholesterins um 66%.

Patentansprüche**1. Substituierte Pyridine der Formel**

in welcher

A

- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalanyl, Chinazolinyl, Cinnolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, oder
- für Phenyl oder Naphthyl steht, das bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenyl, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano,
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert. Butyl steht,

B

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht oder
- für C₁-C₆-Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Benzoyl, Phenylsulfonyl oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl bedeuten, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

D,E

- gleich oder verschieden sind und
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl stehen, das im Fall des Substituenten D substituiert ist und im Fall des Substituenten E substituiert sein kann

durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkyl-carbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalyl, Chinazolinyl, Cinnolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl stehen, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, oder

- für Naphthyl stehen, das bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenyl, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

wobei

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder

- für eine Gruppe der Formel -CR¹¹R¹²-Y stehen,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sein können und

- für Wasserstoff, oder
 - für C₁-C₆-Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- R¹¹ und R¹² gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

Y - eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-SR^{16}$, $SO-R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-OR^{17}$ oder $-N_3$ bedeutet,

wobei

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel $-COR^{15}$, $-SO_2R^{16}$ stehen,

oder R^{13} und R^{14} gemeinsam eine Alkylenkette bilden, die durch O, N, S, $N-C_1-C_6$ -

Alkyl, N-Benzyl, N-Phenyl, N-Carbamoyl oder $N-C_1-C_6$ -Alkoxy-carbonyl unterbrochen sein kann,

R^{15}

- eine Gruppe $-NR^{18}R^{19}$ bedeutet, oder
- C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkoxy bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

R^{16}

- Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C_1-C_6 -Alkyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder
- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder
- eine Gruppe $-NR^9R^{10}$ bedeutet, wobei R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

R^{17}

- für Wasserstoff, oder
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für C_1-C_6 -Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl, Benzoyl, C_1-C_6 -Alkyl-carbonyl, durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$, worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,
- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalanyl, Chinazolinyl, Cinnolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl, oder
- für Benzyl, Phenyl oder Naphthyl steht, die bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio, C_1-C_6 -Alkylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl, oder

bonyl oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$,
wobei R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
oder

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,
- für Tetrahydropyranyl, oder
- für Dimethyl-tert.butylsilyl, Tripropylsilyl oder Tributylsilyl steht, oder
- eine Gruppe der Formel COR^{16} bedeutet,
wobei
 R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

und
 R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

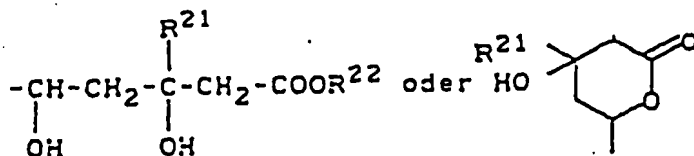
- Wasserstoff bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes C_1-C_6 -Alkyl bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeuten,

oder
D, E gemeinsam einen Ring der Formel



bilden,
worin

- W - für eine Gruppe der Formel $C=O$ oder für $CH-OH$ steht,
- m - für eine Zahl 1 oder 2 steht,
- Z - für O, CH_2 oder NHR^{20} steht,
 R^{13} und R^{14} die oben angegebene Bedeutung haben,
- und
- R^{20} - für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Carbamoyl oder C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl steht,
- X - für eine Gruppe der Formel $-CH=CH-$ steht,
- R - für eine Gruppe der Formel



steht,
worin

- R^{21} - Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl bedeutet,
und

R²² - - Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, oder
-ein Kation bedeutet,

sowie deren Oxidationsprodukte,

2. Substituierte Pyridine nach Anspruch 1,
worin

A

- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann, oder
- für Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl, Butyl, Isobutyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.Butoxycarbonyl,
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert. Butyl steht,

B

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl oder tert.Butyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sec.Butoxy, tert.Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl,

D,E

- gleich oder verschieden sind und - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl stehen, die im Fall des Substituenten D substituiert sind und im Fall des Substituenten E substituiert sein können durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert.Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert.Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, oder durch eine Gruppe -NR¹R², wobei

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Tetrazolyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl oder Benzthiazolyl stehen, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.Butoxycarbonyl substituiert sein können, oder - für eine Gruppe der Formel -CR¹¹R¹²-Y stehen,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen,

oder R¹¹ und R¹² gemeinsam für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen,
und

Y - eine Gruppe der Formel -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -SR¹⁶, -SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet,
wobei
R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind, und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder
- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder
- für eine Gruppe -COR¹⁵ oder -SO₂R¹⁶ stehen, oder

R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe Piperidin, Piperazin, Morphinol, Morphinol-N-oxid, N-Niederalkylpiperazin, Benzylpiperazin oder Phenylpiperazin bilden,

R¹⁵

- Wasserstoff bedeutet, oder
- eine Gruppe -NR¹⁸R¹⁹ bedeutet, oder
- Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, oder
- gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet,

R¹⁶

- gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder Isopentyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Benzyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet, oder
- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet,
- eine Gruppe -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
wobei

R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

R¹⁷

- für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, oder durch eine Gruppe -NR¹R²,
wobei
R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten,
oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, wobei die genannten Heteroary-

und Arylreste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann, oder

- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl oder Benzthiazolyl steht, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.-Butoxycarbonyl substituiert sein können, oder - für Benzyl oder Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl oder durch eine Gruppe $-NR^1R^2$ substituiert sein

kann,

wobei

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

oder - für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl, - für Tetrahydropyranyl steht, oder - für Dimethyl-tert. butylsilyl oder Trimethylsilyl steht, oder

- eine Gruppe $-COR^{16}$ bedeutet,

wobei

R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

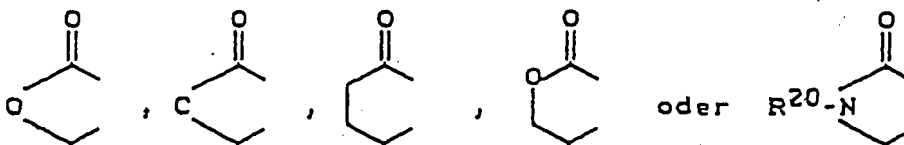
und

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeuten, oder
- Phenyl bedeuten, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,

oder

D und E gemeinsam einen Ring der Formel

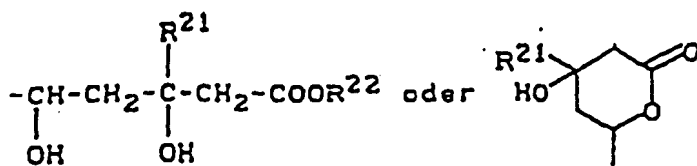


bilden,
worin

R^{20} - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Carbamoyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,

X - für eine Gruppe der Formel $-CH=CH-$ steht,

R - für eine Gruppe der Formel



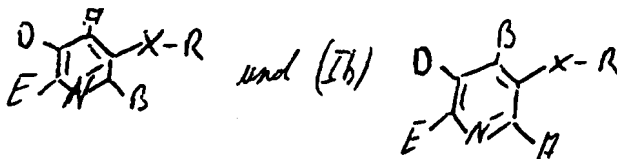
steht. worin

R²¹ - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl bedeutet, und

R²² - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl oder Benzyl bedeutet, oder ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, oder Magnesium- oder Ammoniumion bedeutet,

sowie deren Oxidationsprodukte.

3. Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia)



in welchen

A

- für Thienyl oder Furyl steht,
- für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Phenoxy, Benzoyloxy, Fluor, Chlor, Trifluormethyl substituiert sein kann,
- für Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl steht,

B

- für Cyclopropyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methoxy, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann.

D,E gleich oder verschieden sind und

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl stehen, das im Fall des Substituenten D substituiert ist und im Fall des Substituenten E substituiert sein kann durch Azido, Fluor, Chlor, Iod, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel NR^1R^2 , wobei R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl oder Benzyl stehen,

oder durch gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl oder Benzyloxy, oder

- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Phenyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiertes Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Tetrazolyl, Benzthiazolyl oder Benzimidazolyl stehen, oder
- für eine Gruppe der Formel $-CR^{11}R^{12}-Y$ stehen

5 worin

R^{11} und R^{12} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,
und

10 Y - eine Gruppe der Formel $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-S-R^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2R^{16}$ oder $-OR^{17}$ bedeutet,

wobei

R^{13} und R^{14} gleich oder verschieden sind, und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, oder
- für eine Gruppe $-COR^{15}$ oder $-SO_2R^{16}$ stehen

oder R^{13} und R^{14} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe Morpholin oder Morpholin-N-oxid bilden,
und

20 R^{15}

- Wasserstoff oder Methyl bedeutet, oder
- eine Gruppe $-NR^{18}R^{19}$ bedeutet, oder
- Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,

R^{16}

- Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Isopentyl oder Benzyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Methyl oder Chlor substituiertes Phenyl, oder Naphthyl bedeutet,
- Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl, oder
- eine Gruppe $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

wobei

R^9 und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

35 R^{17}

- für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl oder durch eine Gruppe der Formel NR^1R^2 ,

wobei

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl oder Benzyl stehen,

oder durch gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl oder Benzyloxy, oder

- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Phenyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiertes Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl oder Benzimidazolyl steht, oder

- für Benzyl oder Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butoxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl oder eine Gruppe der Formel $-NR^1R^2$ substituiert sein kann,

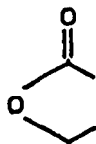
wobei

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl oder
 - für Tetrahydropyranyl, oder
 - für Dimethyl-tert.butylsilyl oder Trimethylsilyl steht, oder
 - eine Gruppe $-COR^{16}$ bedeutet,
- 5 wobei
 R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,
 und
 R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und
- Wasserstoff bedeuten, oder
 - 10 - Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl bedeuten, oder
 - Phenyl bedeuten,

oder

D und E gemeinsam einen Ring der Formel



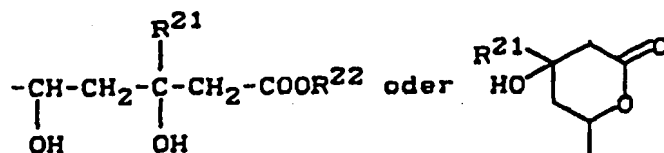
bilden,

X - für eine Gruppe der Formel



(E-konfiguriert) steht , und

R - für eine Gruppe der Formel



steht,

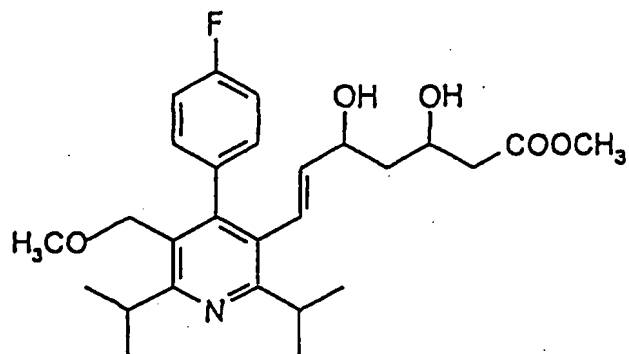
45 worin

R^{21} - Wasserstoff bedeutet
 und

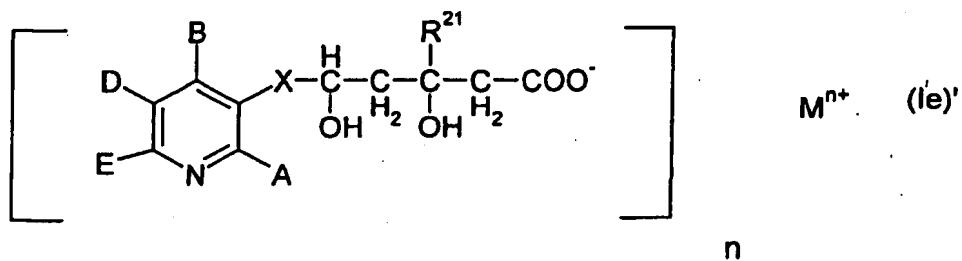
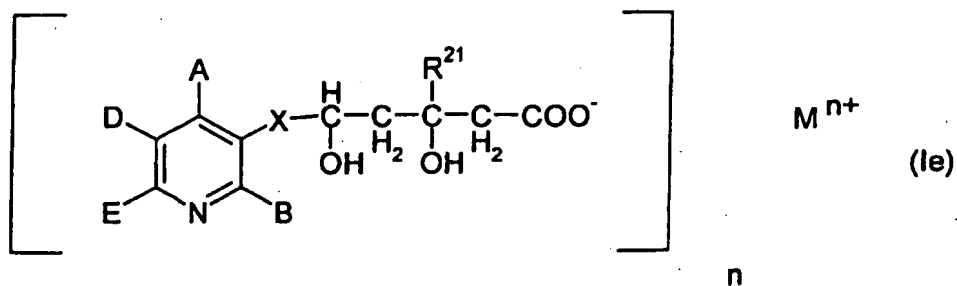
50 R^{22} - Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet, oder ein Natrium- oder Kaliumion bedeutet

und deren Oxidationsprodukte.

4. Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat
 55 der Formel



5. Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) bzw. (Ie)'



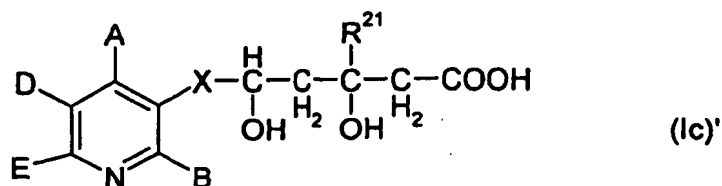
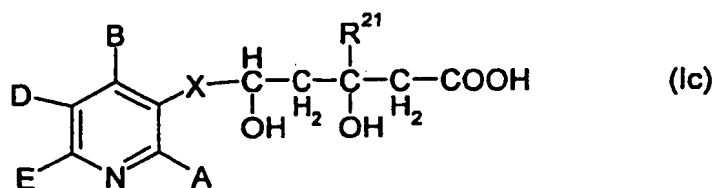
in welcher

A, B, D, E, X und R^{21} die in den Verbindungen der vorangehenden Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben und

M^{n+} für ein Kation steht, wobei n die Wertigkeit angibt.

6. Salze gemäß Anspruch 6 wobei M^{n+} für das Natrium- oder Kaliumion steht.

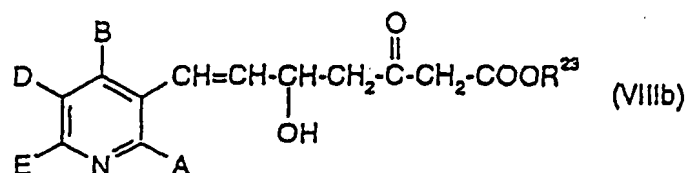
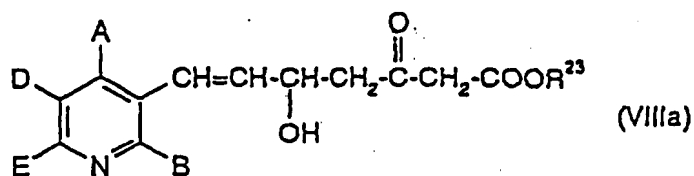
7. Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ic) bzw. (Ic)'



20 in welcher

A, B, D, E, X, und R²¹ die in den Verbindungen der vorangehenden Ansprüchen 1 bis 5 angegebenen Bedeutungen haben.

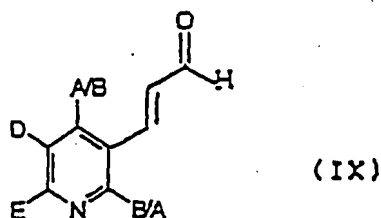
25 8. Ketone der Formel (VIII a) bzw. (VIII b)



45 in welchen

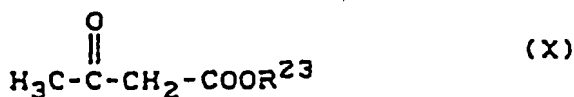
A, B, D und E die in den vorangehenden Ansprüchen angegeben Bedeutungen haben und R²³ für Alkyl steht.

50 9. Verfahren zur Herstellung von Ketonen der Formel (VIIIa) bzw. (VIIIb) die in Anspruch 8 definiert sind, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Aldehyde der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

A, B, D und E die in den vorangehenden Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben,
in inerten Lösemitteln mit Acetessigester der allgemeinen Formel (X)

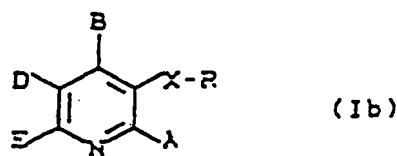
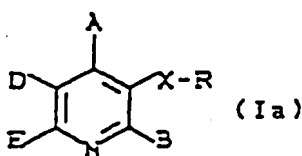


in welcher

R²³ die in Anspruch 8 angegebene Bedeutung hat,
in Anwesenheit von Basen umgesetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung im Temperaturbereich von -80°C bis +50°C durchführt.

11. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyridinen der Formel



in welcher

A

- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxaliny, Chinazolinyl, Cinnoliny, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, oder
- für Phenyl oder Naphthyl steht, das bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenyl, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom oder Cyano,
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert. Butyl steht,

B

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht oder

- für C₁-C₆-Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

5 worin

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Benzoyl, Phenylsulfonyl oder C₁-C₆-Alkylsulfonyl bedeuten, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, oder Trifluormethoxy substituiert sein können, D, E - gleich oder verschieden sind und

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
 - für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl stehen, das im Fall des Substituenten D substituiert ist und im Fall des Substituenten E substituiert sein kann
- 15 durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

20 worin

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl, oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

- für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Tetrazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl stehen, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, oder
- für Naphthyl steht, das bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch C₁-C₆-Alkyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R²,

wobei

40 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder

- für eine Gruppe der Formel -CR¹¹R¹²-Y stehen,

45 worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sein können und

- für Wasserstoff, oder
 - für C₁-C₆-Alkyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, C₁-C₆-Alkoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
- 50 R¹¹ und R¹² gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bilden,

55 Y - eine Gruppe der Formel -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁶, SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet,

wobei

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel -COR¹⁵, -SO₂R¹⁶ stehen,

5 oder R¹³ und R¹⁴ gemeinsam eine Alkylenkette bilden, die durch O, N, S, N-C₁-C₆- Alkyl, N-Benzyl, N-Phenyl, N-Carbamoyl oder N-C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl unterbrochen sein kann,

R¹⁵

- 10
- eine Gruppe -NR¹⁸R¹⁹ bedeutet, oder
 - C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy bedeutet, oder
 - gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

15

R¹⁶ - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

- 20
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl substituiertes geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet, oder
 - gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder
 - Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet, oder
 - 25 - eine Gruppe -NR⁹R¹⁰ bedeutet, wobei R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

R¹⁷

- 30
- für Wasserstoff, oder
 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
 - für C₁-C₆-Alkyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆-Alkylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylsulfonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, Benzoyl, C₁-C₆-Alkyl-carbonyl, durch eine Gruppe der Formel -NR¹R², worin R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Indolyl, Thienyl, Furyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio oder Phenylethylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann,
 - 35 - für Thienyl, Furyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalanyl, Chinazolanyl, Cinnolanyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl oder Benzimidazolyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden substituiert, sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, oder
 - 45 - für Benzyl, Phenyl oder Naphthyl steht, die bis zu 4-fach gleich oder verschieden substituiert sein können durch C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, C₁-C₆- Alkylsulfonyl, Phenyl, Phenylloxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Phenethyl, Phenylethoxy, Phenylethylthio, Phenylethylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹R², wobei R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben, oder
 - 50 - für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,
 - für Tetrahydropyranlyl, oder
 - 55 - für Dimethyl-tert.butylsilyl, Tripropylsilyl oder Tributylsilyl steht, oder

- eine Gruppe der Formel COR^{16} bedeutet, wobei R^{16} die oben angegebene Bedeutung hat,

und

R^{18} und R^{19} gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeuten,

oder

D, E gemeinsam einen Ring der Formel



bilden,
worin

W - für eine Gruppe der Formel C=O oder für CH-OH steht,

m - für eine Zahl 1 oder 2 steht,

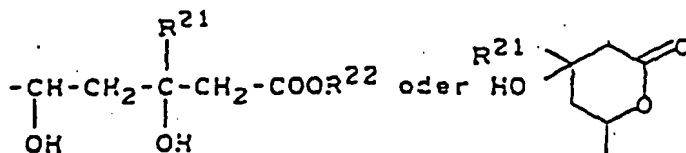
Z - für O, CH_2 oder NHR^{20} steht,

R^{13} und R^{14} die oben angegebene Bedeutung haben, und

R^{20} - für Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, Phenyl, Benzyl, Carbamoyl oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkoxy-carbonyl steht,

X - für eine Gruppe der Formel $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht,

R - für eine Gruppe der Formel



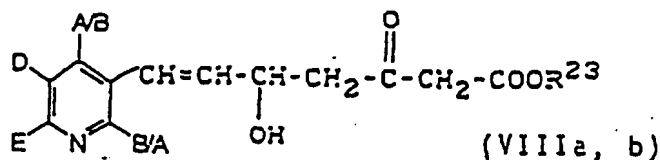
steht,
worin

R^{21} - Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl bedeutet,
und

R^{22} - Wasserstoff $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, oder - ein Kation bedeutet,

sowie von deren Oxidationsprodukten,
dadurch gekennzeichnet, daß man

Ketone der allgemeinen Formel (VIIIa, b)



in welcher
 A, B, D, E die angegebene Bedeutung
 haben und
 R²³ für C₁-C₈-Alkyl steht,
 reduziert,
 im Fall der Herstellung der Säuren die Ester verseift,
 im Fall der Herstellung der Lactone die Carbonsäuren cyclisiert,
 im Fall der Herstellung der Salze entweder die Ester oder die Lactone verseift,

12. Verfahren gemäß Anspruch 11 zur Herstellung von substituierten Pyridinen der Formel (Ia) bzw. (Ib)
 worin

λ

- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl steht, das durch Fluor, Chlor, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl substituiert sein kann, oder
- für Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein kann durch Methyl, Hydroxymethyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl, Butyl, Isobutyl, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, tert.-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert.Butoxycarbonyl,
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder tert. Butyl steht,

B

- für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sec.-Butyl oder tert. Butyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sec.Butoxy, tert.Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl,

D,E

- gleich oder verschieden sind und
 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder
 - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl stehen, die im Fall des Substituenten D substituiert sind und im Fall des Substituenten E substituiert sein können.
- durch Azido, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Cyano, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbamoyl, oder durch eine Gruppe -NR¹R²,

wobei

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, oder

- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Tetrazolyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl oder Benzthiazolyl stehen, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert. Butoxycarbonyl substituiert sein können, oder

- für eine Gruppe der Formel -CR¹¹R¹²-Y stehen,

worin

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, oder
 - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl stehen, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Methoxy, Ethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
 - für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, oder R¹¹ und R¹² gemeinsam für Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl stehen, und

Y - eine Gruppe der Formel -MR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -SR¹⁶, -SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ oder -N₃ bedeutet,

wobei

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind, und

- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder
 - für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder
 - für eine Gruppe -COR¹⁵ oder -SO₂R¹⁶ stehen, oder

R¹³ und R¹⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe Piperidin, Piperazin, Morpholin, Morpholin-N-oxid, N-Niederalkylpiperazin, Benzylpiperazin oder Phenylpiperazin bilden,

R¹⁵

- Wasserstoff bedeutet, oder
 - eine Gruppe -NR¹⁸R¹⁹ bedeutet, oder
 - Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, oder
 - gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet,

R¹⁶

- gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder Isopentyl bedeutet, oder
 - gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor oder Chlor substituiertes Benzyl, Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet, oder
 - Trimethylsilyl oder Dimethylethylsilyl bedeutet,
 - eine Gruppe -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

wobei

R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,
R¹⁷

- für Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, oder
- für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl steht, das substituiert sein kann durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl, Benzoyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, oder durch eine Gruppe -NR¹R²,

wobei

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Phenyl, Benzyl, Acetyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl oder Phenylsulfonyl bedeuten, oder durch Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Furyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyloxy, Benzylthio oder Benzylsulfonyl, wobei die genannten Heteroaryl- und Arylreste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein kann, oder

- für Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Oxazolyl, Isooxazolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl oder Benzthiazolyl steht, wobei die genannten Reste durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Phenyl, Phenoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl oder tert. Butoxycarbonyl substituiert sein können, oder

- für Benzyl oder Phenyl steht, das bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, tert. Butoxy, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio, tert. Butylthio, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, Butylsulfonyl, Isobutylsulfonyl, tert. Butylsulfonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylsulfonyl, Benzyl, Benzyloxy, Benzylthio, Benzylsulfonyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert. Butoxycarbonyl oder durch eine Gruppe -NR¹R² substituiert sein kann,

wobei

R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
oder

- für 2,5-Dioxo-tetrahydropyrryl,
- für Tetrahydropyranyl steht, oder
- für Dimethyl-tert. butylsilyl oder Trimethylsilyl steht, oder
- eine Gruppe -COR¹⁶ bedeutet,

wobei

R¹⁶ die oben angegebene Bedeutung hat,

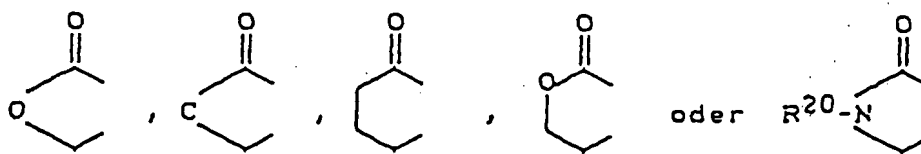
und

R¹⁸ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und

- Wasserstoff bedeuten, oder
- gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeuten, oder
- Phenyl bedeuten, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,

oder

D und E gemeinsam einen Ring der Formel

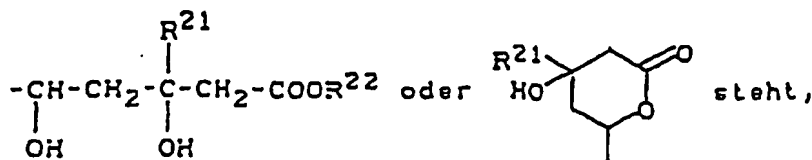


10 bilden,
worin

R^{20} - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Carbamoyl, Methoxy-carbonyl oder Ethoxy-carbonyl steht,

15 X - für eine Gruppe der Formel $-CH=CH-$ steht,

R - für eine Gruppe der Formel



30 worin

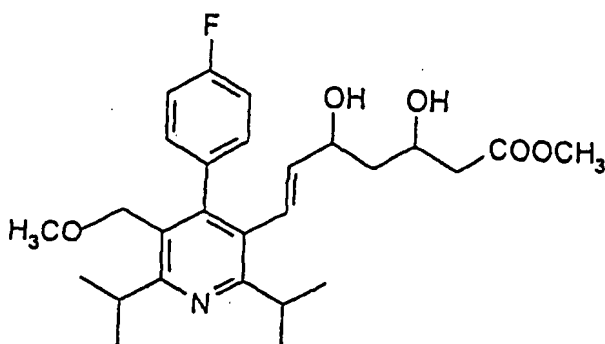
R^{21} - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder tert. Butyl bedeutet,

und

35 R^{22} - Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert. Butyl oder Benzyl bedeutet, oder ein Natrium-, Kalium-, Calcium-, oder Magnesium- oder Ammoniumion bedeutet,

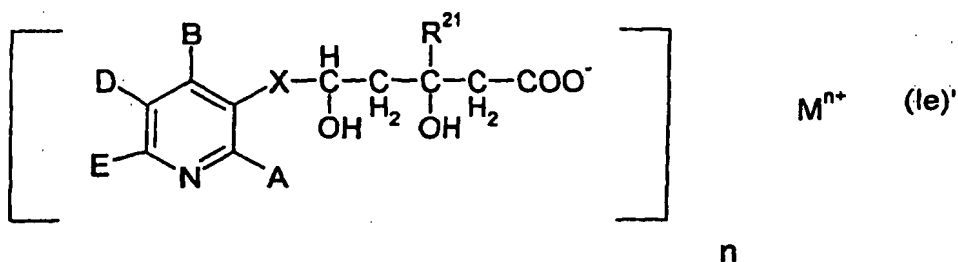
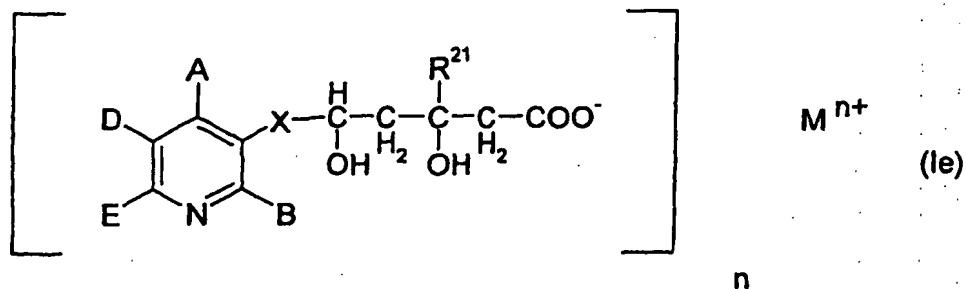
sowie von deren Oxidationsprodukten.

40 13. Verfahren gemäß Anspruch 11 zur Herstellung von Methylerythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorphenyl)-5-methoxy-methyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat der Formel



55 14. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reduktion im Temperaturbereich von -80°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ durchführt.

15. Verfahren zur Herstellung der Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) bzw. (Ie)'



in welcher

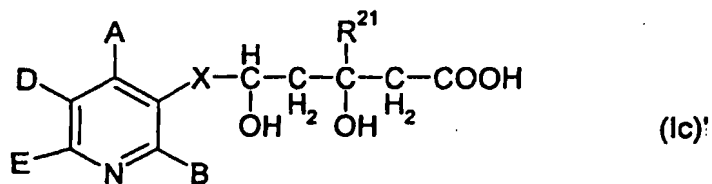
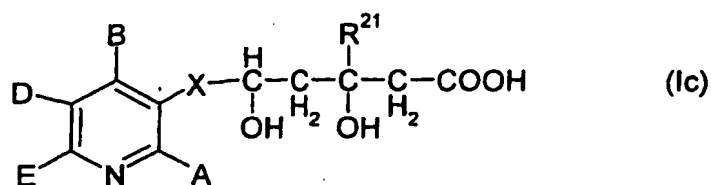
A, B, D, E, X und R²¹ die in den Verbindungen der vorangehenden Ansprüche 11 bis 13 angegebenen Bedeutungen haben und

M^{n+} für ein Kation steht, wobei n die Wertigkeit angibt,

dadurch gekennzeichnet, dass man die entsprechenden Ester oder Lactone in inerten Lösemitteln mit üblichen Basen behandelt.

16. Verfahren gemäß Anspruch 15 wobei als Base Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt werden.

17. Verfahren zur Herstellung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel (Ic) bzw. (Ic')



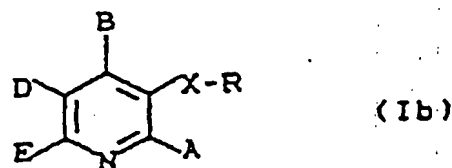
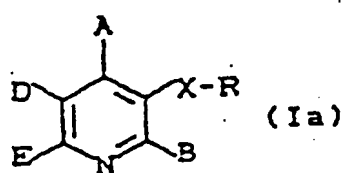
in welcher

A, B, D, E, X, und R²¹ die in den Verbindungen der vorangehenden Ansprüchen 11 bis 13 angegebenen Bedeutungen haben,

dadurch gekennzeichnet, dass man die entsprechenden Ester oder Lactone im ersten Schritt in inerten Löse-
mitteln mit üblichen Basen behandelt und die entstehenden Salze anschließend in einem zweiten Schritt durch
Behandeln mit Säuren in die freien Säuren überführt.

Claims

1. Substituted pyridines of the formula



in which

A

- stands for thienyl, furyl, thiazolyl, iso-thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, cinnolyl, benzothiazolyl, benzox-azolyl or benzimidazolyl, each of which can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or
- stands for phenyl or naphthyl, each of which can be monosubstituted to tetrasubstituted by identical or different C₁-C₆-alkyl which can be optionally substituted by hydroxyl or C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, phenyl, phenyloxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenethyl, phenylethoxy, phenylethylthio, phenylethylsulphonyl, fluorine, chlorine, bromine, or cyano,
- stands for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or tert-butyl,

B

- stands for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stands for C₁-C₆-alkyl which can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, cyano, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, benzoyl, C₁-C₆-alkylcarbonyl, or by a group of the formula -NR¹R² wherein

R¹ and R² are identical or different and are C₁-C₆-alkyl, phenyl, benzyl, acetyl, benzoyl, phenylsulphonyl or C₁-C₆-alkylsulphonyl, or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, pyrrolyl, indolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenylethoxy, phenylethylthio or phenylethylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy.

D and E

- are identical or different and
- stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stand for straight-chain or branched C₁-C₆-alkyl which is substituted in the case of substituent D and can

be substituted in the case of substituent E, by azido, fluorine, chlorine, bromine, cyano, hydroxyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, benzoyl, C₁-C₆-alkylcarbonyl, or by a group of the formula -NR¹R² wherein R¹ and R² have the abovementioned meaning,

or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, pyrrolyl, indolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenylethoxy, phenylethylthio or phenylethylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy,

- stand for thienyl, furyl, thiazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, cinnolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl or benzimidazolyl, each of which can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or

- stand for naphthyl which can be monosubstituted to tetrasubstituted by identical or different C₁-C₆-alkyl which can be optionally substituted by hydroxyl or C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, phenyl, phenyloxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenethyl, phenylethoxy, phenylethylthio, phenylethylsulphonyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, C₁-C₆-alkoxycarbonyl or by a group of the formula -NR¹R²,

where

R¹ and R² have the abovementioned meaning,

or

- stand for a group of the formula -CR¹¹R¹²-Y,

wherein

R¹¹ and R¹² can be identical or different and

- stand for hydrogen or

- stand for C₁-C₆-alkyl which can be optionally substituted by hydroxyl, fluorine, chlorine, C₁-C₆-alkoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or

- stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or

R¹¹ and R¹² together form a saturated or unsaturated carboxylic or heterocyclic ring having up to 6 carbon atoms,

Y denotes a group of the formula -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁶, SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ or -N₃,

where

R¹³ and R¹⁴ are identical or different and

- stand for hydrogen, C₁-C₆-alkyl, phenyl or benzyl, where the radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy or trifluoromethyl, or

- stand for a group of the formula -COR¹⁵, -SO₂R¹⁶ or R¹³ and R¹⁴ together form an alkylene chain which can be interrupted by O, N, S, N-C₁-C₆-alkyl, N-benzyl, N-phenyl, N-carbamoyl or N-C₁-C₆-alkoxycarbonyl,

R¹⁵

- denotes a group -NR¹⁸R¹⁹, or

- denotes C₁-C₆-alkyl or C₁-C₆-alkoxy, or

- denotes phenyl, benzyl, benzyloxy, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl which are optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino,

R¹⁶

- denotes cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, or

- denotes straight-chain or branched C₁-C₆-alkyl which is optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or

- denotes phenyl, naphthyl, benzyl, thienyl, furyl, pyrimidyl, pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl which are optionally monosubstituted or

polysubstituted by identical or different C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino, or

- denotes trimethylsilyl or dimethylethylsilyl, or
- denotes a group -NR⁹R¹⁰

where

R⁹ and R¹⁰ have the abovementioned meaning,

R¹⁷

- stands for hydrogen, or
- stands for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stands for C₁-C₆-alkyl which can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, cyano, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, C₁-C₆-alkoxy-carbonyl, benzoyl, C₁-C₆-alkylcarbonyl, or by a group of the formula -NR¹R²,

wherein

R¹ and R² have the abovementioned meaning,

or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, pyrrolyl, indolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzythio, benzylsulphonyl, phenylethoxy, phenylethylthio or phenylethylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy,

- stands for thienyl, furyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, cinnolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl or benzimidazolyl, each of which can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or
- stands for benzyl, phenyl or naphthyl, each of which can be monosubstituted to tetrasubstituted by identical or different C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyl, benzyloxy, benzythio, benzylsulphonyl, phenethyl, phenylethoxy, phenylethylthio, phenylethylsulphonyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, C₁-C₆-alkoxycarbonyl or by a group of the formula -NR¹R²,

where

R¹ and R² have the abovementioned meaning,

or

- stand for 2,5-dioxotetrahydropyrryl,
- stand for tetrahydropyranyl, or
- stand for dimethyl-tert-butylsilyl, tripropylsilyl or tributylsilyl, or
- denotes a group of the formula COR¹⁶,

where

R¹⁶ has the abovementioned meaning,

and

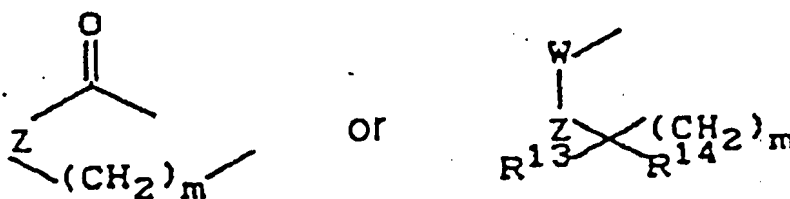
R¹⁸ and R¹⁹ are identical or different

and

- denote hydrogen, or
- denote C₁-C₆-alkyl which is optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine or bromine, or
- denote phenyl, benzyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl which are optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino,

or

D and E together form a ring of the formula



10 wherein

W - stands for a group of the formula C=O or for CH-OH,

m - stands for a number 1 or 2,

Z - stands for O, CH₂ or NHR²⁰,

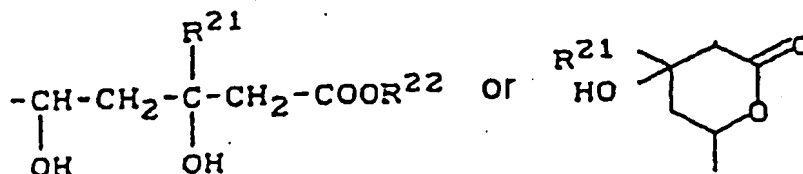
15 R¹³ and R¹⁴ have the abovementioned meaning,

and

R²⁰ - stands for hydrogen, C₁-C₆-alkyl, phenyl, benzyl, carbamoyl or C₁-C₆-alkoxycarbonyl,

X - stands for a group of the formula -CH=CH-,

R - stands for a group of the formula



30 wherein

R²¹ - denotes hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

and

R²²

- 35
- denotes hydrogen, C₁-C₆-alkyl, phenyl or benzyl, or
 - denotes a cation,
 - and their oxidation products.

40 2. Substituted pyridines according to Claim 1,
in which

- 45
- 50
- 55
- A
 - stands for thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl, each of which can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, methoxy or trifluoromethyl, or
 - stands for phenyl which can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different methyl, hydroxymethyl, ethyl, propyl, isopropyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, butyl, isobutyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, phenyl, phenoxy, benzyl, benzyloxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl,
 - stands for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or tert-butyl,
 - B
 - stands for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
 - stands for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl or tert-butyl, each of which can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, cyano, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, methylsulphonyl, ethylsulpho-

nyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, benzoyl, acetyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, furyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio or benzylsulphonyl,

D and E - are identical or different and

- stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or

- stand for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl, each of which is substituted in the case of substituent D and can be substituted in the case of substituent E by azido, fluorine, chlorine, bromine, iodine, cyano, hydroxyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, butylsulphonyl, isobutylsulphonyl, tert-butylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, benzoyl, acetyl, ethylcarbonyl, or by a group $-NR^1R^2$,

where

R^1 and R^2 are identical or different and denote methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, phenyl, benzyl, acetyl, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl or phenylsulphonyl, or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, furyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio or benzylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, or

- stand for thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, tetrazolyl, pyridazinyl, oxazolyl, isooxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl or benzthiazolyl, where the radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl, or

- for a group of the formula $-CR^{11}R^{12}Y$,

wherein

R^{11} and R^{12} are identical or different and

- stand for hydrogen or

- stand for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, each of which can be optionally substituted by hydroxyl, fluorine, chlorine, methoxy, ethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl,

- stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or R^{11} and R^{12} together stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, and

Y - denotes a group of the formula $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-SR^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2R^{16}$, $-OR^{17}$ or $-N_3$,

where

R^{13} and R^{14} are identical or different, and

- stand for hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, or

- stand for phenyl which is optionally substituted by fluorine, chlorine, methyl or methoxy, or

- stand for a group $-COR^{15}$ or $-SO_2R^{16}$, or

R^{13} and R^{14} together with the nitrogen atom form a ring from the series comprising piperidine, piperazine, morpholine, morpholine-N-oxide, N-lower alkylpiperazine, benzylpiperazine and phenylpiperazine,

R^{15}

- denotes hydrogen, or
- denotes a group $-NR^{18}R^{19}$, or
- denotes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, or
- denotes phenyl, benzyl, benzyloxy, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl which are optionally substituted by methyl, methoxy, fluorine or chlorine,

R^{16}

- denotes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or isopentyl which are optionally substituted by fluorine, chlorine, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl or isobutoxycarbonyl, or
- denotes benzyl, phenyl, naphthyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl which are optionally monosubstituted or polysubstituted by identical or different methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, fluorine or chlorine, or
- denotes trimethylsilyl or dimethylethylsilyl,
- denotes a group $-NR^9R^{10}$

where

R^9 and R^{10} have the abovementioned meaning,

R^{17}

- stands for hydrogen, cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stands for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl, each of which can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, cyano, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, butylsulphonyl, isobutylsulphonyl, tert-butylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, benzoyl, acetyl, ethylcarbonyl, or by a group $-NR^1R^2$,

where

R^1 and R^2 are identical or different and denote methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, phenyl, benzyl, acetyl, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl or phenylsulphonyl, or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, furyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio or benzylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, or

- stands for thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isooxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl or benzthiazolyl, where the radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl, or

- stands for benzyl or phenyl, each of which can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, butylsulphonyl, isobutylsulphonyl, tert-butylsulphonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl or by a group $-NR^1R^2$,

where

R^1 and R^2 have the abovementioned meaning, or

- stands for 2,5-dioxotetrahydropyryl,
- stands for tetrahydropyryl, or
- stands for dimethyl-tert-butylsilyl or trimethylsilyl, or
- denotes a group $-COR^{16}$,

where

R^{16} has the abovementioned meaning,

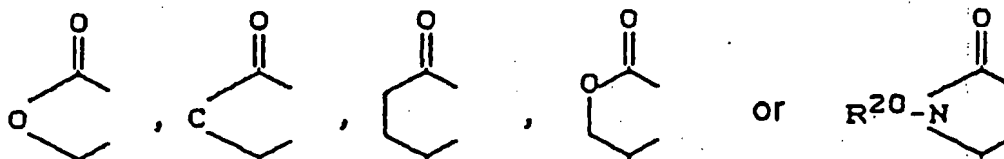
and

R¹⁸ and R¹⁹ are identical or different and

- denote hydrogen, or
- denote methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl which are optionally substituted by fluorine or chlorine, or
- denote phenyl which can optionally be substituted by fluorine, chlorine, methyl or methoxy,

or

D and E together form a ring of the formula

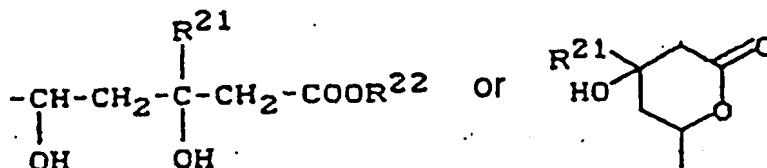


wherein

R²⁰ - stands for hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, carbamoyl, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl,

X - stands for a group of the formula -CH=CH-,

R - stands for a group of the formula



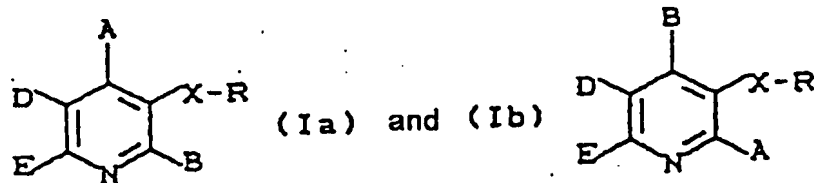
wherein

R²¹ - denotes hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or tert-butyl, and

R²² - denotes hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl or benzyl, or a sodium, potassium, calcium, magnesium or ammonium ion,

and their oxidation products.

3. Compounds of the general formulae



in which

A

- stands for thienyl or furyl,
- stands for phenyl which can be monosubstituted or disubstituted by identical or different methyl, hydroxymethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, phenoxy, benzyloxy, fluorine, chlorine hydroxymethyl, trifluoromethyl,
- stands for methyl, ethyl, propyl or isopropyl,

B

- stands for cyclopropyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or tert-butyl, each of which can be substituted by fluorine, chlorine, methoxy, phenyl or phenoxy,

D and E are identical or different and

- stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stand for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl, each of which is substituted in the case of substituent D and can be substituted in the case of substituent E by azido, fluorine, chlorine, iodine, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, methylthio, ethylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl or by a group of the formula NR^1R^2 ,

where

R^1 and R^2 are identical or different and

- stand for hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, phenyl or benzyl, or by pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, thienyl, furyl, phenyl, phenoxy, phenylsulphonyl or benzyloxy which are optionally substituted by fluorine, chlorine, methyl, methoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, or
- stand for thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, tetrazolyl, benzthiazolyl or benzimidazolyl which are optionally substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, phenyl, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl, or
- stand for a group of the formula $-CR^{11}R^{12}-Y$,

wherein

R^{11} and R^{12} denote hydrogen, methyl or ethyl and

Y - denotes a group of the formula $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-S-R^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2R^{16}$ or $-OR^{17}$,

where

R^{13} and R^{14} are identical or different, and

- stand for hydrogen, methyl, ethyl, propyl, or
- stand for a group $-COR^{15}$ or $-SO_2R^{16}$

or R^{13} and R^{14} together with the nitrogen atom form a ring from the series comprising morpholine and morpholine-N-oxide, and R^{15}

- denotes hydrogen or methyl, or
- denotes a group $-NR^{18}R^{18}$, or
- denotes methyl, ethyl, propyl, methoxy or ethoxy,

R^{16}

- denotes trifluoromethyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, isopentyl or benzyl, or
- denotes phenyl or naphthyl which is optionally substituted by one or more methyl or chlorine,

- denotes trimethylsilyl or dimethylethylsilyl, or
- denotes a group $-NR^9R^{10}$,

where

R^9 and R^{10} have the abovementioned meaning,
 R^{17}

- stands for hydrogen, cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stands for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl, each of which can be substituted by fluorine, chlorine, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, methylthio, ethylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl or by a group of the formula NR^1R^2 ,

where

R^1 and R^2 are identical or different and

- stand for hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, phenyl or benzyl, or by pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, thienyl, furyl, phenyl, phenoxy, phenylsulphonyl or benzyloxy, which are optionally substituted by fluorine, chlorine, methyl, methoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, or
- stand for thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, enzoxazolyl, benzthiazolyl or benzimidazolyl which are optionally substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, phenyl, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl, or
- stands for benzyl or phenyl, each of which can be mono-substituted or disubstituted by identical or different methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butoxy, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, methylthio, ethylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, phenyl, phenoxy, phenylsulphonyl, benzyloxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or a group of the formula $-NR^1R^2$,

where

R^1 and R^2 have the abovementioned meaning, or

- stand for 2,5-dioxotetrahydropyrryl,
- stands for tetrahydropyranyl, or
- stands for dimethyl-tert-butylsilyl or trimethylsilyl, or
- denotes a group $-COR^{16}$

where

R^{16} has the abovementioned meaning,

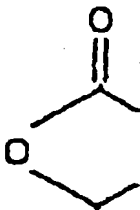
and

R^{18} and R^{19} are identical or different and

- denote hydrogen, or
- denote methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or isobutyl, or
- denote phenyl,

or

D and E together form a ring of the formula

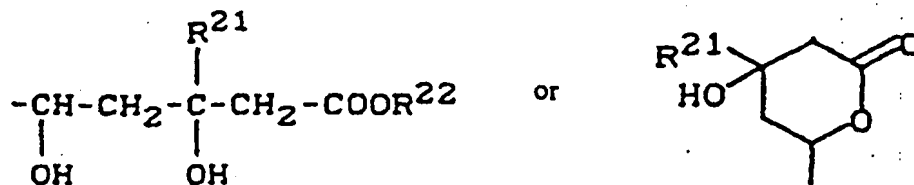


X - stands for a group of the formula



and

R - stands for a group of the formula



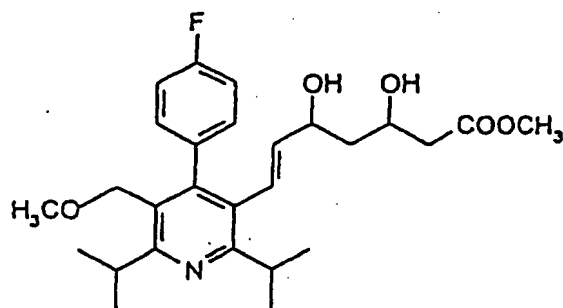
wherein

R²¹ - denotes hydrogen
and

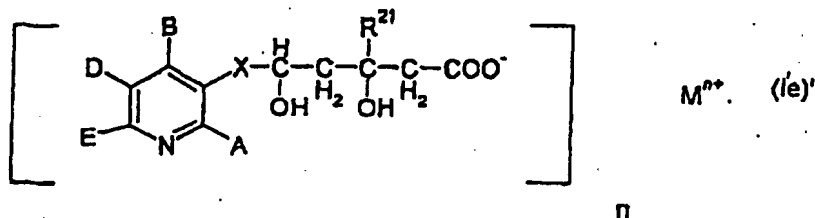
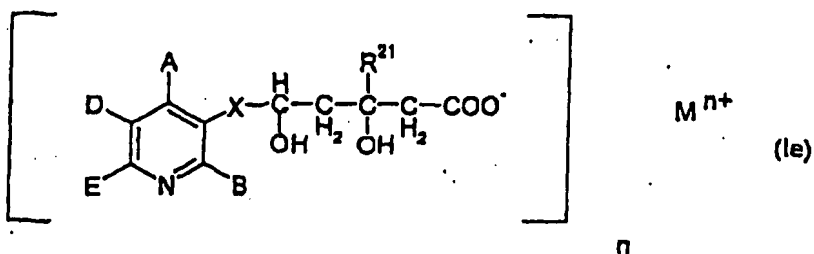
R²² - denotes hydrogen, methyl or ethyl, or a sodium or potassium ion,

and their oxidation products.

4. Methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-methoxymethylpyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate of the formula



5. Salts of the compounds of the general formula (Ie) or (Ie)'

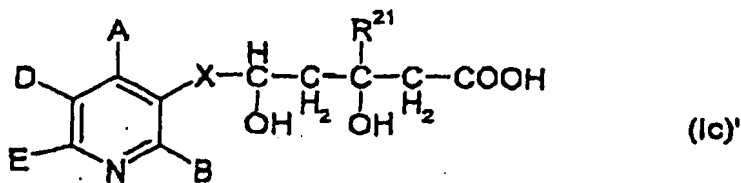
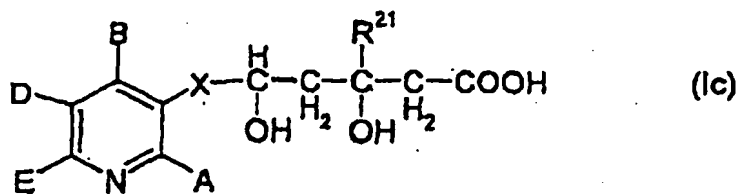


in which

A, B, D, E, X and R^{21} have the meanings given in the compounds of the preceding Claims 1 to 5, and M^{n+} stands for a cation, n specifying the valency.

6. Salts according to Claim 5 where M^{n+} stands for a sodium or potassium ion.

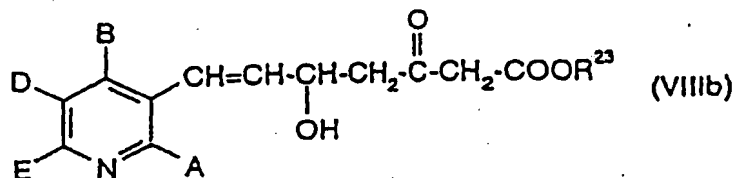
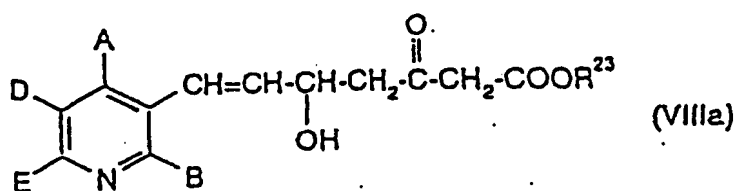
7. Carboxylic acids of the general formula (Ic) or (Ic)'



in which

A, B, D, E, X and R^{21} have the meanings given in the compounds of the preceding Claims 1 to 4.

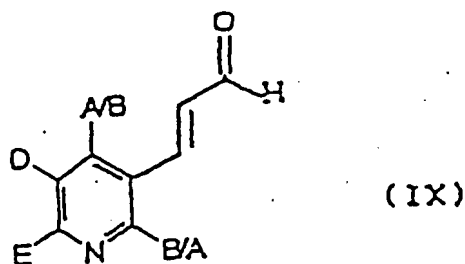
8. Ketones of the formula (VIIIa) or (VIIIb)



in which

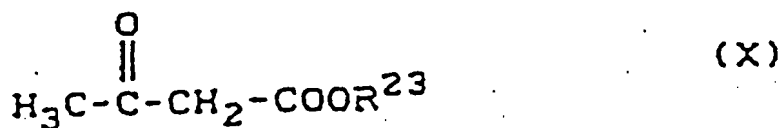
A, B, D and E have the meanings given in the preceding claims, and R^{23} stands for ethyl.

9. Process for preparing ketones of the formula (VIIIa) or (VIIIb) which are as defined in Claim 8, which process is characterized in that aldehydes of the general formula (IX)



in which

A, B, D and E have the meanings given in the preceding claims, are reacted in inert solvents with acetoacetates of the general formula (X)

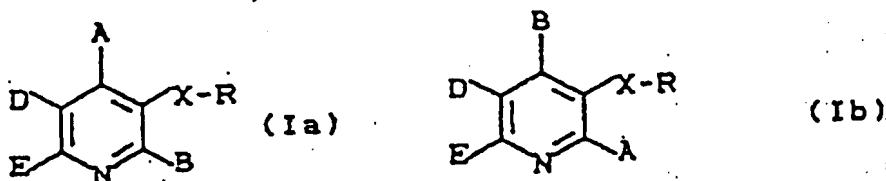


in which

R^{23} has the meaning given in Claim 9, in the presence of bases.

10. Process according to Claim 9, characterized in that the reaction is carried out in a temperature range from -80°C to +50°C.

11. Process for preparing substituted pyridines of the formula



in which

A

- stands for thienyl, furyl, thiazolyl, iso-thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl or benzimidazolyl, each of which can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or
- stands for phenyl or naphthyl, each of which can be monosubstituted to tetrasubstituted by identical or different C₁-C₆-alkyl which can be optionally substituted by hydroxyl or C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, phenyl, phenyloxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenethyl, phenylethoxy, phenylethylthio, phenylethylsulphonyl, fluorine, chlorine, bromine, or cyano,
- stands for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or tert-butyl,

B

- stands for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stands for C₁-C₆-alkyl which can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, cyano, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, benzoyl, C₁-C₆-alkylcarbonyl, or by a group of the formula -NR¹R²

wherein

R¹ and R² are identical or different and are C₁-C₆-alkyl, phenyl, benzyl, acetyl, benzoyl, phenylsulphonyl or C₁-C₆-alkylsulphonyl, or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, pyrrolyl, indolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenylethoxy, phenylethylthio or phenylethylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy,

D and E

- are identical or different and
- stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stand for straight-chain or branched C₁-C₆-alkyl which is substituted in the case of substituent D and can be substituted in the case of substituent E, by azido, fluorine, chlorine, bromine, cyano, hydroxyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, C₁-C₆-alkoxycarbonyl, benzoyl, C₁-C₆-alkylcarbonyl, or by a group of the formula -NR¹R²

wherein

R¹ and R² have the abovementioned meaning, or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, pyrrolyl, indolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenylethoxy, phenylethylthio or phenylethylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy,

- stand for thienyl, furyl, thiazolyl, tetrazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, cinnolinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl or benzimidazolyl, each of which can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or
- stand for naphthyl which can be monosubstituted to tetrasubstituted by identical or different C₁-C₆-alkyl which can be optionally substituted by hydroxyl or C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylthio, C₁-C₆-alkylsulphonyl, phenyl, phenyloxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenethyl, phenylethoxy, phenylethylthio, phenylethylsulphonyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, C₁-C₆-alkoxycarbonyl or by a group of the formula -NR¹R²,

where

R¹ and R² have the abovementioned meaning,

or

- stand for a group of the formula -CR¹¹R¹²-Y,

wherein

R¹¹ and R¹² can be identical or different and

- stand for hydrogen or
 - stand for C₁-C₆-alkyl which can be optionally substituted by hydroxyl, fluorine, chlorine, C₁-C₆-alkoxy or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or
 - stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- R¹¹ and R¹² together form a saturated or unsaturated carboxylic or heterocyclic ring having up to 6 carbon atoms,
- Y- denotes a group of the formula -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁶, SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ or -N₃,

where

R¹³ and R¹⁴ are identical or different and

- stand for hydrogen, C₁-C₆-alkyl, phenyl or benzyl, where the radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy or trifluoromethyl, or
- stand for a group of the formula -COR¹⁵, -SO₂R¹⁶ or R¹³ and R¹⁴ together form an alkylene chain which can be interrupted by O, N, S, N-C₁-C₆-alkyl, N-benzyl, N-phenyl, N-carbamoyl or N-C₁-C₆-alkoxycarbonyl;

R¹⁵

- denotes a group -NR¹⁸R¹⁹, or
- denotes C₁-C₆-alkyl or C₁-C₆-alkoxy, or
- denotes phenyl, benzyl, benzyloxy, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl which are optionally substituted by C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino,

R¹⁶

- denotes cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, or - denotes straight-chain or branched C₁-C₆-alkyl which is optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl or C₁-C₆-alkoxycarbonyl, or
- denotes phenyl, naphthyl, benzyl, thienyl, furyl, pyrimidyl, pyridyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl which are optionally monosubstituted or polysubstituted by identical or different C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino, or
- denotes trimethylsilyl or dimethylethylsilyl, or

- denotes a group $-NR^9R^{10}$

where

R^9 and R^{10} have the abovementioned meaning,

R^{17} - stands for hydrogen, or

- stands for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stands for C_1-C_6 -alkyl which can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, cyano, C_1-C_6 -alkoxy, C_1-C_6 -alkylthio, C_1-C_6 -alkylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylsulphonyl, C_1-C_6 -alkoxycarbonyl, benzoyl, C_1-C_6 -alkylcarbonyl, or by a group of the formula $-NR^1R^2$,

wherein

R^1 and R^2 have the abovementioned meaning,

or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, pyrrolyl, indolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenylethoxy, phenylethylthio or phenylethylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy,

- stands for thienyl, furyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl or benzimidazolyl, each of which can be monosubstituted or disubstituted by identical or different fluorine, chlorine, bromine, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or C_1-C_6 -alkoxycarbonyl, or
- stands for benzyl, phenyl or naphthyl, each of which can be monosubstituted to tetrasubstituted by identical or different C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, C_1-C_6 -alkylthio, C_1-C_6 -alkylsulphonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, phenethyl, phenylethoxy, phenylethylthio, phenylethylsulphonyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, C_1-C_6 -alkoxycarbonyl or by a group of the formula $-NR^1R^2$,

where

R^1 and R^2 have the abovementioned meaning, or

- stand for 2,5-dioxotetrahydropyrrolyl,
- stand for tetrahydropyranylyl, or
- stand for dimethyl-tert-butylsilyl, tripropylsilyl or tributylsilyl, or
- denotes a group of the formula COR^{16} ,

where

R^{16} has the abovementioned meaning,

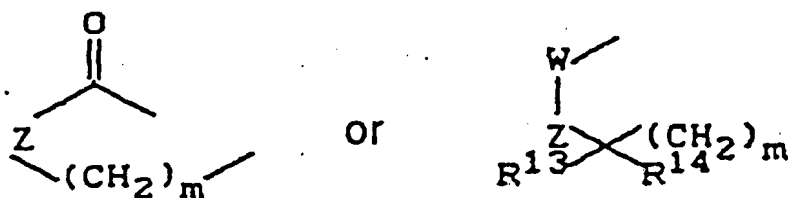
and

R^{18} and R^{19} are identical or different and

- denote hydrogen, or
- denote C_1-C_6 -alkyl which is optionally substituted by cyano, fluorine, chlorine or bromine, or
- denote phenyl, benzyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl or isothiazolyl which are optionally substituted by C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, dimethylamino or diethylamino,

or

D and E together form a ring of the formula



wherein

W - stands for a group of the formula C=O or for CH-OH,

m - stands for a number 1 or 2,

Z - stands for O, CH₂ or NHR²⁰,

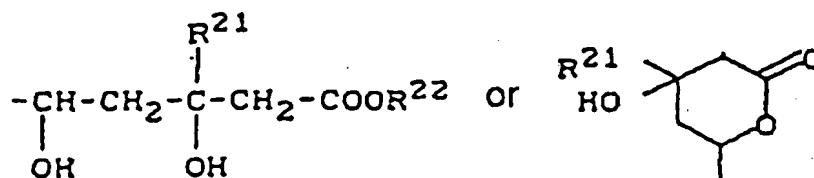
R¹³ and R¹⁴ have the abovementioned meaning;

and

R²⁰ - stands for hydrogen, C₁-C₆-alkyl, phenyl, benzyl, carbamoyl or C₁-C₆-alkoxycarbonyl,

X - stands for a group of the formula $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R - stands for a group of the formula



wherein

R²¹ - denotes hydrogen or C₁-C₆-alkyl,

and

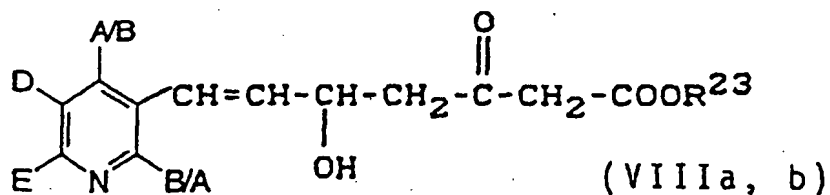
R²²

- denotes hydrogen, C₁-C₆-alkyl, phenyl or benzyl, or
- denotes a cation,

and their oxidation products,

characterized in that

ketones of the general formula (VIIIa,b)



in which

A, B, D, E have the given meaning, and

R²³ stands for C₁-C₆-alkyl

are reduced,

in the case of the preparation of the acids, the esters are hydrolysed,
 in the case of the preparation of the lactones, the carboxylic acids are cyclized,
 in the case of the preparation of the salts, either the esters or the lactones are hydrolysed.

12. Process according to Claim 11 for preparing substituted pyridines of the formula (Ia) or (Ib) in which

A

- stands for thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl, each of which can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, methoxy or trifluoromethyl, or
- stands for phenyl which can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different methyl, hydroxymethyl, ethyl, propyl, isopropyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl, butyl, isobutyl, methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, phenyl, phenoxy, benzyl, benzyloxy, fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl,
- stands for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl or tert-butyl,

B

- stands for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stands for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl or tert-butyl, each of which can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, cyano, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, benzoyl, acetyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, furyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio or benzylsulphonyl,

D and E

- are identical or different and
- stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stand for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl, each of which is substituted in the case of substituent D and can be substituted in the case of substituent E by azido, fluorine, chlorine, bromine, iodine, cyano, hydroxyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, butylsulphonyl, isobutylsulphonyl, tert-butylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, benzoyl, acetyl, ethylcarbonyl, or by a group $-NR^1R^2$,

where

R^1 and R^2 are identical or different and denote methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, phenyl, benzyl, acetyl, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl or phenylsulphonyl, or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, furyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio or benzylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, or

- stand for thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, tetrazolyl, pyridazinyl, oxazolyl, isooxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl or benzthiazolyl, where the radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl, or
- for a group of the formula $-CR^{11}R^{12}Y$,

wherein

R¹¹ and R¹² are identical or different and

- stand for hydrogen or
- stand for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, each of which can be optionally substituted by hydroxyl, fluorine, chlorine, methoxy, ethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl,
- stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or R¹¹ and R¹² together stand for cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, and

Y - denotes a group of the formula -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -SR¹⁶, -SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ or -N₃,

where

R¹³ and R¹⁴ are identical or different, and

- stand for hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, or
- stand for phenyl which is optionally substituted by fluorine, chlorine, methyl or methoxy, or
- stand for a group -COR¹⁵ or -SO₂R¹⁶, or

R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen atom form a ring from the series comprising piperidine, piperazine, morpholine, morpholineN-oxide, N-lower alkylpiperazine, benzylpiperazine and phenylpiperazine, R¹⁵

- denotes hydrogen, or
- denotes a group -NR¹⁸R¹⁹, or
- denotes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, or
- denotes phenyl, benzyl, benzyloxy, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl which are optionally substituted by methyl, methoxy, fluorine or chlorine,

R¹⁶

- denotes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or isopentyl which are optionally substituted by fluorine, chlorine, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl or isobutoxycarbonyl, or
- denotes benzyl, phenyl, naphthyl, thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, quinolyl or isoquinolyl which are optionally monosubstituted or polysubstituted by identical or different methyl, ethyl, propyl, isopropyl, methoxy, fluorine or chlorine, or
- denotes trimethylsilyl or dimethylethylsilyl,
- denotes a group -NR⁹R¹⁰

where

R⁹ and R¹⁰ have the abovementioned meaning, R¹⁷

- stands for hydrogen, cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl, or
- stands for methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl, each of which can be substituted by fluorine, chlorine, bromine, cyano, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, butylsulphonyl, isobutylsulphonyl, tert-butylsulphonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, benzoyl, acetyl, ethylcarbonyl, or by a group -NR¹R²,

where

R¹ and R² are identical or different and denote methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, phenyl, benzyl, acetyl, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl or phenylsulphonyl, or by pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl, thienyl, furyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyloxy, benzylthio or benzylsulphonyl, where the heteroaryl and aryl radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy,

isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy, or

- stands for thienyl, furyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isooxazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl or benzthiazolyl, where the radicals mentioned can be substituted by fluorine, chlorine, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl, or
- stands for benzyl or phenyl, each of which can be monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by identical or different methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, methylsulphonyl, ethylsulphonyl, propylsulphonyl, isopropylsulphonyl, butylsulphonyl, isobutylsulphonyl, tert-butylsulphonyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulphonyl, benzyl, benzyloxy, benzylthio, benzylsulphonyl, fluorine, chlorine, bromine, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, trifluoromethylthio, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl or by a group $-NR^1R^2$,

where

R^1 and R^2 have the abovementioned meaning, or

- stands for 2,5-dioxotetrahydropyrryl,
- stands for tetrahydropyranyl, or
- stands for dimethyl-tert-butylsilyl or trimethylsilyl, or
- denotes a group $-COR^{16}$,

where

R^{16} has the abovementioned meaning,

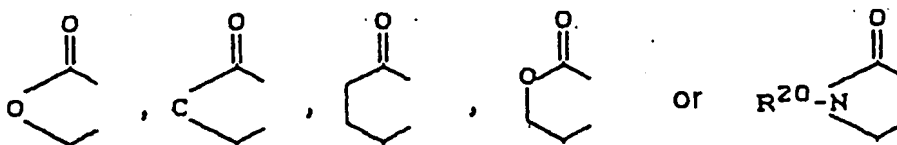
and

R^{18} and R^{19} are identical or different and

- denote hydrogen, or
- denote methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, pentyl, isopentyl, hexyl or isohexyl which are optionally substituted by fluorine or chlorine, or
- denote phenyl which can optionally be substituted by fluorine, chlorine, methyl or methoxy,

or

D and E together form a ring of the formula

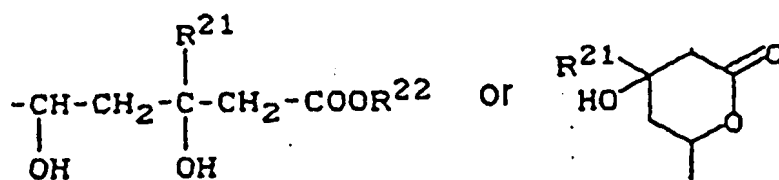


wherein

R^{20} - stands for hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, carbamoyl, methoxycarbonyl or ethoxycarbonyl,

X - stands for a group of the formula $-CH=CH-$,

R - stands for a group of the formula



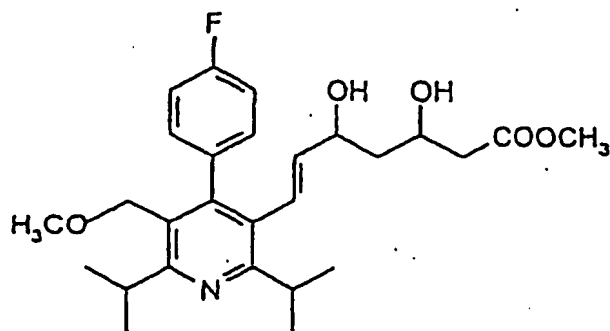
wherein

R²¹ - denotes hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or tert-butyl, and

R²² - denotes hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl or benzyl, or a sodium, potassium, calcium, magnesium or ammonium ion,

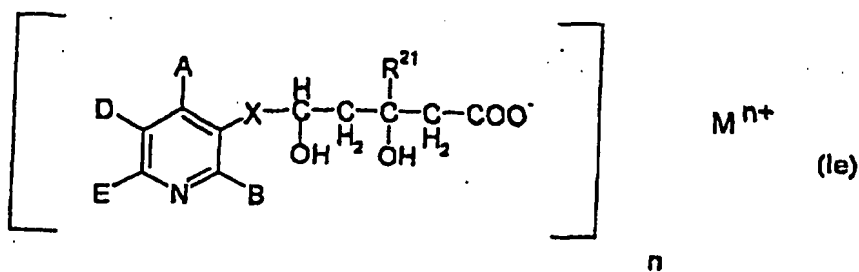
and their oxidation products.

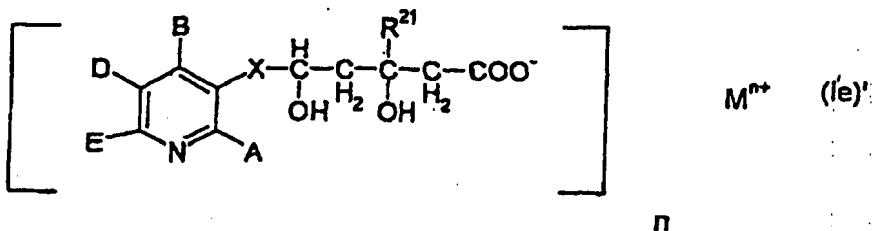
13. Process according to Claim 11 for preparing methyl-erythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophenyl)-5-methoxymethylpyrid-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate of the formula



14. Process according to one of Claims 11 to 13, characterized in that the reduction is carried out in a temperature range from -80°C to +30°C.

15. Process for preparing the salts of compounds of the general formula (Ie) or (Ie)'





in which

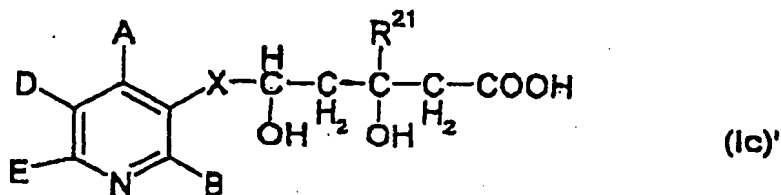
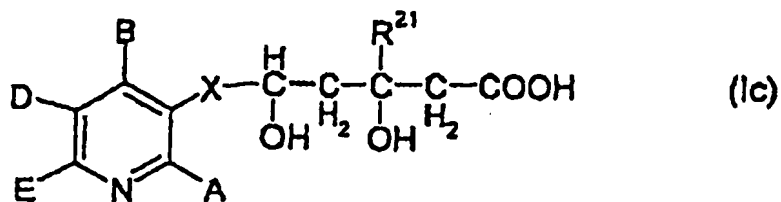
A, B, D, E, X and R^{21} have the meanings given in the compounds of the preceding Claims 11 to 14 and

M^{n+} stands for a cation, n specifying the valency,

characterized in that the corresponding esters or lactones are heated in inert solvents with customary bases.

16. Process according to Claim 15 using sodium hydroxide or potassium hydroxide as base.

17. Process for preparing carboxylic acids of the general formula (Ic) or (Ic)'



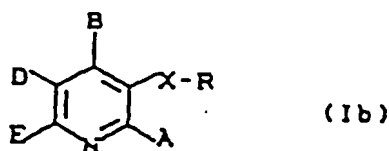
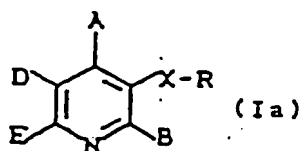
in which

A, B, D, E, X and R^{21} have the meanings given in the compounds of the preceding Claims 12 to 15,

characterized in that the corresponding esters and lactones are treated in a first step in inert solvents with customary bases and the salts which are formed are subsequently converted in a second step into the free acids by treating with acids.

Revendications

1. Pyridines substituées de formule



10 dans laquelle

A

- 15
- représente un reste thiényle, furyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, indolye, isoindolye, quinolye, isoquinolye, phtalazinyle, quinoxalinyne, quina-
 - 20 - un reste phényle ou naphthyle qui peut être substitué jusqu'à 4 fois identiques ou différentes par un radical alkyle en C₁ à C₆ qui peut porter éventuellement un substituant hydroxy ou alkoxy en C₁ à C₆, par un radical alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, phényle, phényloxy, phénylthio, phénylsulfonyle, benzyle, benzyloxy, benzylthio, benzylsulfonyle, phénéthyle, phényléthoxy, phényléthyl-
 - 25 - un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle

ou tertio-butyle,

B

- 30
- représente un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
 - un reste alkyle en C₁ à C₆ qui peut être substitué par du fluor, du chlore, du brome, un radical cyano, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkyl-sulfonyle en C₁ à C₆, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylsulfonyle, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, benzoyle, (alkyle en C₁ à C₆)-carbonyle, par un groupe de formule -NR¹R²,

35 dans laquelle

R¹ et R² sont identiques ou différents et représentent un radical alkyle en C₁ à C₆, phényle, benzyle, acétyle, benzoyle, phénylsulfonyle ou alkylsulfonyle en C₁ à C₆,

40 ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolye, isoquinolye, pyrrolyle, indolye, thiényle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyle, benzyloxy, benzylthio, benzyl-sulfonyle, phényléthoxy, phényléthylthio ou phényléthylsulfonyle, les restes hétéroaryle et aryle mentionnés pouvant être substitués jusqu'à 2 fois identiques ou différentes par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, D,E

- 45
- sont identiques ou différents et représentent
 - un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,

ou bien

- 50
- un reste alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié qui est substitué dans le cas du substituant D et qui peut être substitué dans le cas du substituant E par un radical azido, du fluor, du chlore, du brome, un radical cyano, hydroxy, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylsulfonyle, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, benzoyle, (alkyle en C₁ à C₆)-carbonyle, par un groupe de formule -NR¹R²,

55 dans laquelle

R¹ et R² ont la définition indiquée ci-dessus,

ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolye, isoquinolye, pyrrolyle, indolye, thié-

nyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénysulfonyle, benzyloxy, benzylthio, benzyl-sulfonyle, phényléthoxy, phényléthylthio ou phényléthylsulfonyle, les restes hétéroaryle et aryle mentionnés pouvant être substitués jusqu'à 2 fois identiques ou différentes par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

- un reste thiényle, furyle, thiazolyle, tétrazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, indolyle, isoindolyle, quinolyle, isoquinolyle, phtalazinyle, quinoxalinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle ou benzimidazolyle, qui peut être substitué jusqu'à 2 fois identiques ou différentes par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien
- un reste naphtyle qui peut être substitué jusqu'à 4 fois identiques ou différentes par un radical alkyle en C₁ à C₆ qui peut porter éventuellement un substituant hydroxy ou alkoxy en C₁ à C₆, par un radical alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, phényle, phényloxy, phénylthio, phényl-sulfonyle, benzyle, benzyloxy, benzylthio, benzyl-sulfonyle, phénéthyle, phényléthoxy, phényléthylthio, phényléthylsulfonyle, fluoro, chloro, bromo, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhyl-thio, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle ou par un groupe de formule -NR¹R²,

dans laquelle

R¹ et R² ont la définition indiquée ci-dessus,
ou bien

- un groupe de formule -CR¹¹R¹²-Y

dans laquelle

R¹¹ et R¹² peuvent être identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, ou bien
- un reste alkyle en C₁ à C₆ qui peut porter éventuellement un substituant hydroxy, fluoro, chloro, alkoxy en C₁ à C₆ ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien
- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien

R¹¹ et R¹² forment conjointement un noyau carbocyclique ou hétérocyclique saturé ou non saturé ayant jusqu'à 6 atomes de carbone,

Y - représente un groupe de formule -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁶, SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ ou -N₃,

dans lequel

R¹³ et R¹⁴ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un reste alkyle en C₁ à C₆, phényle ou benzyle, les restes mentionnés pouvant être substitués par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆ ou trifluorométhyle, ou bien
- un groupe de formule -COR¹⁵, -SO₂R¹⁶,

ou bien R¹³ et R¹⁴ forment conjointement une chaîne alkylénique qui peut être interrompue par O, N, S, un groupe N-alkyle en C₁ à C₆, N-benzyle, N-phényle, N-carbamoyle ou N-(alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, R¹⁵ représente

- un groupe -NR¹⁸R¹⁹, ou bien
- un reste alkyle en C₁ à C₆ ou alkoxy en C₁ à C₆, ou bien
- un reste phényle, benzyle, benzyloxy, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle ou isothiazolyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino,

R¹⁶ désigne

- un reste cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, ou
- un reste alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical cyano, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien
- un reste phényle, naphtyle, benzyle, thiényle, furyle, pyrimidyle, pyridyle, quinolyle, isoquinolyle, benzo-

- thiazolyle, benzoxazolyle, thiazolyle, oxazolyle,
- isoxazolyle, ou isothiazolyle portant éventuellement un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino, ou bien
 - le reste triméthylsilyle ou diméthyl-éthylsilyle,
 - un groupe -NR⁹R¹⁰,

dans lequel
R⁹ et R¹⁰ ont la définition indiquée ci-dessus,
R¹⁷ représente

- l'hydrogène ou
- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou
- un reste alkyle en C₁ à C₆ qui peut être substitué par du fluor, du chlore, du brome, un radical cyano, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylsulfonyle, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, benzoyle, (alkyle en C₁ à C₆)-carbonyle, par un groupe de formule -NR¹R²,

dans laquelle

R¹ et R² ont la définition indiquée ci-dessus,
ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolyle, isoquinolyle, pyrrolyle, indolyle, thiényle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phényl-sulfonyle, benzyloxy, benzylthio, benzyl-sulfonyle, phényléthoxy, phényléthylthio ou phényléthylsulfonyle, les restes hétéroaryle et aryle mentionnés pouvant porter jusqu'à 2 substituants, identiques ou différents, fluoro, chloro, bromo, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

- un reste thiényle, furyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, indolyle, isoindolyle, quinolyle, isoquinolyle, phtalazinyle, quinoxalinyle, quinazolinyle, cinnolyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle ou benzimidazolyle, qui peut être substitué jusqu'à 2 fois identiques ou différentes par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien
- un reste benzyle, un reste phényle ou un reste naphtyle, qui peuvent être substitués jusqu'à 4 fois identiques ou différentes par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, phényle, phényloxy, phénylthio, phénylsulfonyle, benzyle, benzyloxy, benzylthio, benzylsulfonyle, phénéthyle, phényléthoxy, phényléthylthio, phényléthylsulfonyle, fluoro, chloro, bromo, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle ou par un groupe de formule -NR¹R²,

dans laquelle

R¹ et R² ont la définition indiquée ci-dessus,
ou bien

- le reste 2,5-dioxo-tétrahydropyrryle,
- le reste tétrahydropyrannyle, ou bien
- le reste diméthyl-tertio-butylsilyle, tripropylsilyle ou tributylsilyle, ou bien
- un groupe de formule COR¹⁶,

dans laquelle

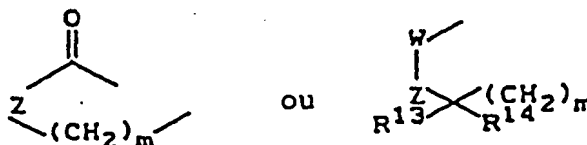
R¹⁶ a la définition indiquée ci-dessus,
et

R¹⁸ et R¹⁹ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, ou bien
- un reste alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitué par un radical cyano, fluoro, chloro ou bromo, ou bien
- un reste phényle, benzyle, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle ou isothiazolyle portant éventuellement un substituant alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino,

ou bien

D, E forment ensemble un noyau de formule



dans laquelle

W - est un groupe de formule C=O ou CH-OH,

m - est le nombre 1 ou 2,

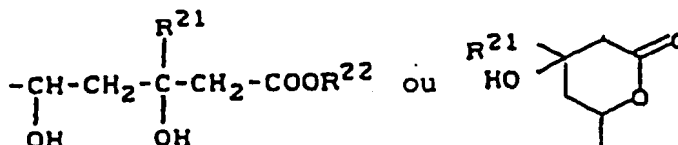
Z - représente O, CH₂ ou NHR²⁰,

R¹³ et R¹⁴ ont la définition indiquée ci-dessus, et

R²⁰- représente l'hydrogène, un reste alkyle en C₁ à C₆, phényle, benzyle, carbamoyle ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle,

X - désigne un groupe de formule -CH=CH-,

R - est un groupe de formule



dans laquelle

R²¹ - représente l'hydrogène ou un reste alkyle en C₁ à C₆, et

R²²

- représente l'hydrogène, un reste alkyle en C₁ à C₆, phényle ou benzyle, ou bien
- un cation,
- ainsi que leurs produits d'oxydation.

2. Pyridines substituées suivant la revendication 1, dans lesquelles

A

- représente un reste thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolye ou isoquinolye qui peut être substitué par un radical fluoro, chloro, méthyle, méthoxy ou trifluorométhyle, ou bien
- un reste phényle qui peut porter jusqu'à 3 substituants, identiques ou différents, méthyle, hydroxyméthyle, éthyle, propyle, isopropyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, butyle, isobutyle, méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, propoxyméthyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, phényle, phénoxy, benzyle, benzyloxy, fluoro, chloro, bromo, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl ou tertio-butoxycarbonyl,
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle

ou tertio-butyle,

B - représente

- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec.-butyle ou tertio-butyle qui peut être substitué

par du fluor, du chlore, du brome, un radical cyano, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, méthyl-sulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tertio-butoxycarbonyl, benzoyl, acétyl, pyridyle, pyrimidyle, thiényl, furyl, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyl, benzyloxy, benzylthio ou benzyl-sulfonyl,

D,E

- sont identiques ou différents et représentent
- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle, ces restes étant substitués dans le cas du substituant D et pouvant être substitués dans le cas du substituant E, par
 - un radical azido, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, hydroxy, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tertio-butylthio, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, tertio-butylsulfonyl, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tertio-butoxycarbonyl, benzoyl, acétyl, éthylcarbonyl ou par un groupe $-NR^1R^2$,

dans lequel

R^1 et R^2 sont identiques ou différents et représentent un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, phényle, benzyle, acétyl, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl ou phénylsulfonyl,

ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolyle, isoquinolyle, thiényl, furyl, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyl, benzyloxy, benzylthio ou benzylsulfonyl, les restes hétéroaryle et aryle mentionnés pouvant être substitués par du fluor, du chlore, un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, isobutyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, ou bien

- un reste thiényl, furyl, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, tétrazolyle, pyridazinyle, oxazolyle, isooxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzimidazolyle ou benzothiazolyle, les restes mentionnés pouvant être substitués par un radical fluoro, chloro, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl ou tertio-butoxycarbonyl, ou bien
- un groupe de formule $-CR^{11}R^{12}-Y$

dans laquelle

R^{11} et R^{12} sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, ou
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, qui peut être substitué le cas échéant par un radical hydroxy, fluoro, chloro, méthoxy, éthoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, ou bien
- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,

ou bien R^{11} et R^{12} forment ensemble un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, et Y - désigne un groupe de formule $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-SR^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2-R^{16}$, $-OR^{17}$ ou $-N_3$,

dans lequel

R^{13} et R^{14} sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, ou bien
- un reste phényle portant éventuellement un substituant fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy, ou bien
- un groupe $-COR^{15}$ ou $-SO_2R^{16}$, ou bien R^{13} et R^{14} forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau de la série pipéridine, pipérazine, morpholine, morpholine-N-oxyde, N-(alkyle inférieur)-pipérazine, benzylpipérazine

ou phénylpipérazine,
R¹⁵ représente

- l'hydrogène, ou bien
- un groupe -NR¹⁸R¹⁹, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, ou bien
- un reste phényle, benzyle, benzyloxy, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle ou isoquinolyle portant éventuellement un substituant méthyle, méthoxy, fluoro ou chloro,
R¹⁶ représente
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, ou isopentyle éventuellement substitué par du fluor, du chlore, un radical méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl ou isobutoxycarbonyl, ou bien
- un reste benzyle, phényle, naphthyle, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle ou isoquinolyle portant éventuellement un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, fluoro ou chloro, ou bien
- le reste triméthylsilyl ou diméthyl-éthylsilyl,
- un groupe -NR⁹R¹⁰,

dans lequel

R⁹ et R¹⁰ ont la définition indiquée ci-dessus, R¹⁷ représente

- l'hydrogène, un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle, qui peut être substitué par du fluor, du chlore, du brome, un radical cyano, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tertio-butylthio, méthyl-sulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, tertio-butylsulfonyl, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxy-carbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tertio-butoxycarbonyl, benzoyl, acétyle, éthylcarbonyl, ou par un groupe -NR¹R²,

dans lequel

R¹ et R² sont identiques ou différents et représentent un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, phényle, benzyle, acétyle, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl ou phényl-sulfonyl,

ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolyle, isoquinolyle, thiényle, furyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyl, benzyloxy, benzylthio ou benzylsulfonyl, les restes hétéroaryle et aryle mentionnés pouvant être substitués par du fluor, du chlore, un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, isobutyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, ou bien

- un reste thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, oxazolyle, isooxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzimidazolyle ou benzothiazolyle, les restes mentionnés pouvant être substitués par du fluor, du chlore, un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl ou tertio-butoxycarbonyl, ou bien
- un reste benzyle ou phényle qui peut être substitué jusqu'à 3 fois identiques ou différentes par un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tertio-butylthio, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, tertio-butylsulfonyl, phényle, phénoxy, phénylthio, phényl-sulfonyl, benzyle, benzyloxy, benzylthio, benzylsulfonyl, fluor, chlore, brome, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tertio-butoxycarbonyl, ou par un groupe -NR¹R²,

dans lequel

R¹ et R² ont la définition indiquée ci-dessus,
ou représentent

- le reste 2,5-dioxo-tétrahydropyrryle,
- le reste tétrahydropyrannyle, ou bien
- le reste diméthyl-tertio-butylsilyle ou triméthylsilyle, ou bien un groupe -COR¹⁶,

dans lequel

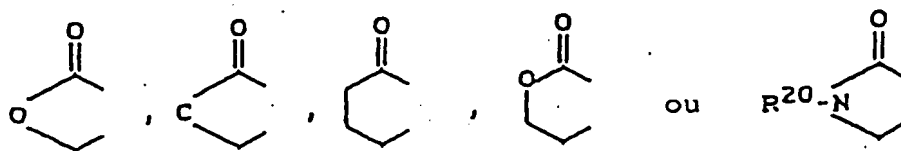
R¹⁶ a la définition indiquée ci-dessus,
et

R¹⁸ et R¹⁹ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle éventuellement substitué par du fluor ou du chlore, ou bien
- un reste phényle qui peut être substitué par un radical fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy,

ou bien

D et E forment ensemble un noyau de formule

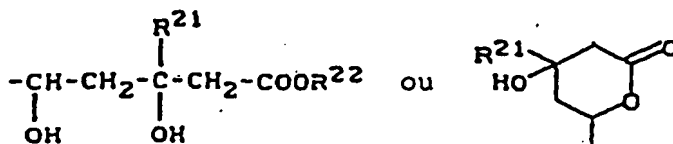


dans laquelle

R²⁰ représente l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, carbamoyle, méthoxycarbonyle ou éthoxycarbonyle,

X - est un groupe de formule -CH=CH-,

R - est un groupe de formule



dans laquelle

R²¹ représente l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tertio-butyle, et R²² représente l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle ou benzyle, ou un ion sodium, potassium, calcium, magnésium ou ammonium, ainsi que leurs produits d'oxydation.

3. Composés de formules générales (Ia)



10 dans lesquelles

A

- 15
- désigne un reste thiényle ou furyle,
 - un reste phényle qui peut être substitué jusqu'à 2 fois identiques ou différentes par un radical méthyle, hydroxyméthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, phénoxy, benzyloxy, fluoro, chloro, trifluorométhyle,
 - un reste méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle,

20 B

- est un reste cyclopropyle, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tertio-butyle, qui peut porter un substituant fluoro, chloro, méthoxy, phényle ou phénoxy,

25 D,E sont identiques ou différents et représentent

- 30
- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
 - un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle qui est substitué dans le cas du substituant D ou qui peut être substitué dans le cas du substituant E, par un radical azido, fluoro, chloro, iodo, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, méthylthio, éthylthio, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl ou par un groupe de formule NR^1R^2 ,

dans laquelle

35 R^1 et R^2 sont identiques ou différents et représentent,

- l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, phényle ou benzyle,

40 ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, thiényle, furyle, phényle, phénoxy, phénylsulfonyl ou benzyloxy éventuellement substitué par un radical fluoro, chloro, méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, ou bien

- 45
- un reste thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, tétrazolyle, benzo-thiazolyle ou benzimidazolyle éventuellement substitué par un radical fluoro, chloro, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, phényle, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl,

ou bien

- 50
- un groupe de formule $-CR^{11}R^{12}-Y$

dans laquelle

R^{11} et R^{12} représentent l'hydrogène, un reste méthyle ou éthyle, et

Y - est un groupe de formule $-NR^{13}R^{14}$, $-COR^{15}$, $-S-R^{16}$, $-SO-R^{16}$, $-SO_2R^{16}$ ou $-OR^{17}$,

55 dans laquelle

R^{13} et R^{14} sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle,

ou bien

- un groupe COR^{15} ou $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$,

ou bien R^{13} et R^{14} forment conjointement avec l'azote un noyau de la série morpholine ou morpholine-N-oxyde, et R^{15} représente

- l'hydrogène ou un reste méthyle, ou bien.
- un groupe $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, méthoxy ou éthoxy, R^{16} représente
- un reste trifluorométhyle, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, isopentyle ou benzyle, ou bien
- un reste phényle ou naphthyle portant éventuellement un ou plusieurs substituants méthyle ou chloro,
- un reste triméthylsilyle ou diméthyléthyl-silyle, ou bien
- un groupe $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,

dans lequel

R^9 et R^{10} ont la définition indiquée ci-dessus, R^{17} représente

- l'hydrogène, un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle, qui peut être substitué par un radical fluoro, chloro, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, méthylthio, éthylthio, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, ou par un groupe $-\text{NR}^1\text{R}^2$,

dans lequel

R^1 et R^2 sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, phényle ou benzyle,

ou bien un reste pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, thiényl, furyl, phényle, phénoxy, phénylsulfonyl ou benzyloxy portant éventuellement un substituant fluoro, chloro, méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, ou bien

- un reste thiényl, furyl, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzothiazolyle ou benzimidazolyle portant éventuellement un substituant fluoro, chloro, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, phényle, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, ou bien
- un reste benzyle ou phényle qui peut être substitué jusqu'à 2 fois identiques ou différentes par un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butoxy, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, méthylthio, éthylthio, méthyl-sulfonyl, éthylsulfonyl, phényle, phénoxy, phénylsulfonyl, benzyloxy, fluoro, chloro, bromo, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl ou par un groupe de formule $-\text{NR}^1\text{R}^2$,

dans laquelle

R^1 et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus,

- le reste 2,5-dioxo-tétrahydropyrrole, ou bien
- le reste tétrahydropyrannyle, ou bien
- le reste diméthyl-tertio-butylsilyl ou triméthylsilyl, ou bien
- un groupe $-\text{COR}^{16}$,

dans lequel

R^{16} a la définition indiquée ci-dessus,

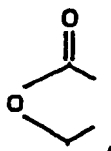
et

R^{18} et R^{19} sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle, ou bien
- le reste phényle,

ou bien

D, E forment ensemble un noyau de formule



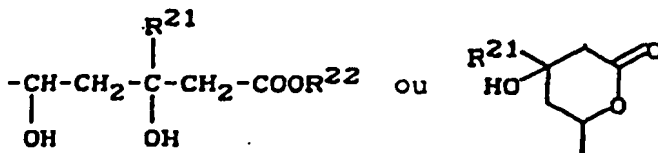
X - désigne un groupe de formule



(avec la configuration E),

et

R - désigne un groupe de formule



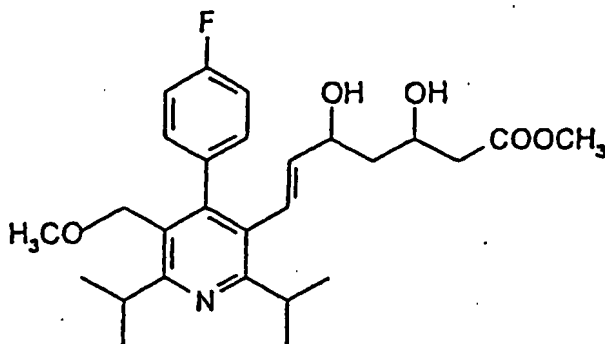
dans laquelle

R²¹ représente l'hydrogène

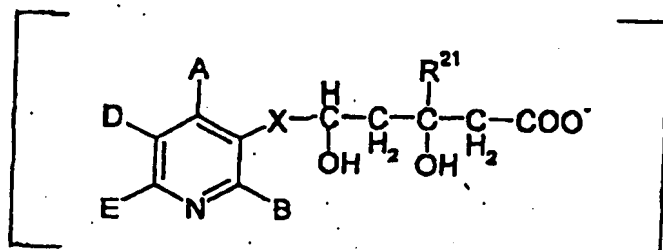
et

R²² représente l'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle, ou un ion sodium ou potassium, et leurs produits d'oxydation.

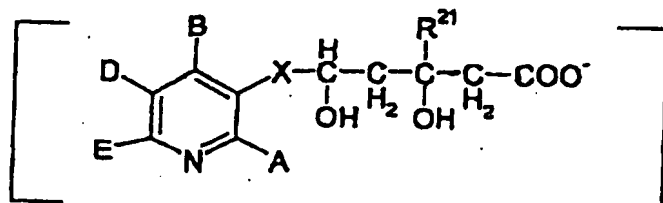
4. L'érythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophényl)-5-méthoxyméthyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énoate de méthyle de formule



5. Sels des composés de formule générale (Ie) ou (Ie')

 M^{n+}

(Ie)

 n  M^{n+}

(Ie)'

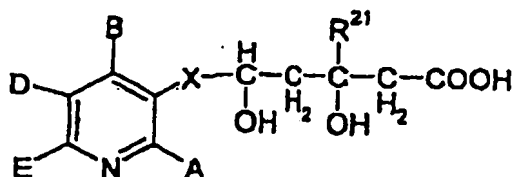
 n

dans laquelle

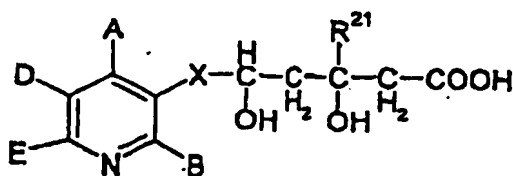
A, B, D, E, X et R^{21} ont les définitions indiquées pour les composés des revendications 1 à 5 précédentes et M^{n+} représente un cation, n indiquant la valence.

6. Sels suivant la revendication 5, dans lesquels M^{n+} désigne l'ion sodium ou potassium.

7. Acides carboxyliques de formule générale (Ic) ou (Ic)'



(Ic)

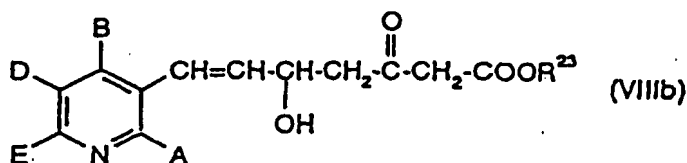
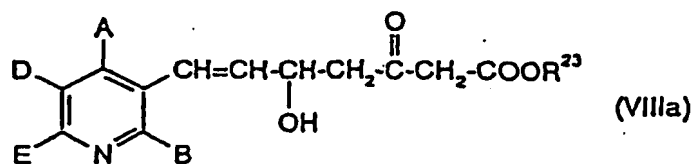


(Ic)'

dans laquelle

A, B, D, E, X et R^{21} ont les définitions indiquées pour les composés des revendications 1 à 4 précédentes.

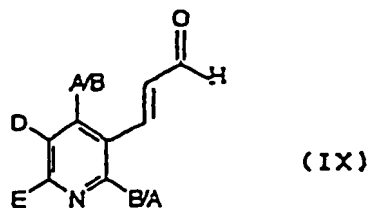
8. Cétones de formule (VIIIa) ou (VIIIb)



15

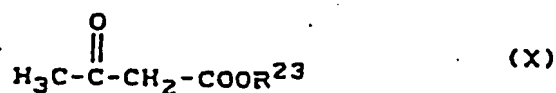
dans laquelle
A, B, D et E ont les définitions indiquées dans les revendications précédentes et
R²³ est un reste alkyle.

- 20
9. Procédé de production de cétones de formules (VIIIa) et (VIIIb) telles que définies dans la revendication 8, qui est caractérisée en ce qu'on fait réagir des aldéhydes de formule générale (IX)



30

dans laquelle
A, B, D et E ont les définitions indiquées dans les revendications précédentes,
dans des solvants inertes, avec un ester d'acide acétylacétique de formule générale (X)

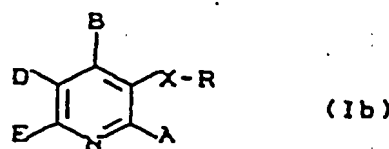
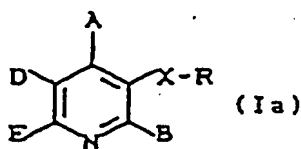


40

dans laquelle
R²³ a la définition indiquée dans la revendication 9, en présence de bases.

- 45
10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce qu'on conduit la réaction dans la plage de températures de -80 °C à +50 °C.

- 50
11. Procédé de production de pyridines substituées de formule



formule dans laquelle

A

- représente un reste thiényle, furyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, indolyle, isoindolyle, quinolyle, isoquinolyle, phtalazinyle, quinoxalinyle, quina-
zolinyle, cinnolinyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle ou benzimidazolyle, qui peut être substitué jusqu'à
2 fois identiques ou différentes par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en
C₁ à C₆, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien
- un reste phényle ou naphthyle qui peut être substitué jusqu'à 4 fois, identiques ou différentes, par un radical
alkyle en C₁ à C₆ qui peut porter éventuellement un substituant hydroxy ou alkoxy en C₁ à C₆, par un
radical alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, phényle, phényloxy, phénylthio,
phénylsulfonyle, benzyle, benzyloxy, benzylthio, benzylsulfonyle, phénéthyle, phényléthoxy, phényléthyl-
thio, phényléthylsulfonyle, fluor, chlore, brome ou cyano,
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle

ou tertio-butyle,

B représente

- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,

ou bien

- un reste alkyle en C₁ à C₆ qui peut être substitué par du fluor, du chlore, du brome, un radical cyano,
alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,
trifluorométhylsulfonyle, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, benzoyle, (alkyle en C₁ à C₆)-carbonyle, par un
groupe de formule -NR₁R₂,

dans laquelle

R¹ et R² sont identiques ou différents et représentent un radical alkyle en C₁ à C₆, phényle, benzyle, acétyle,
benzoyle, phénylsulfonyle ou alkylsulfonyle en C₁ à C₆,

ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolyle, isoquinolyle, pyrrolyle, indolyle, thié-
nyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyle, benzyloxy, ben-
zylthio, benzylsulfonyle, phényléthoxy, phényléthylthio ou phényléthylsulfonyle, les restes hétéroaryle et aryle
mentionnés pouvant être substitués jusqu'à 2 fois identiques ou différentes par du fluor, du chlore, du brome,
un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

D, E sont identiques ou différents et représentent

- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,

ou bien

- un reste alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié qui est substitué dans le cas du substituant D et qui peut
être substitué dans le cas du substituant E

par un radical azido, du fluor, du chlore, du brome, un radical cyano, hydroxy, alkoxy en C₁ à C₆,
alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylsulfonyle,
(alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, benzoyle, (alkyle en C₁ à C₆)-carbonyle, par un groupe de formule -NR¹R²,

dans laquelle

R¹ et R² ont la définition indiquée ci-dessus,

ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolyle, isoquinolyle, pyrrolyle, indolyle, thiényle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyle, benzyloxy, benzylthio, benzyl-sulfonyle, phényléthoxy, phényléthylthio ou phényléthylsulfonyle, les restes hétéroaryle et aryle mentionnés pouvant être substitués jusqu'à 2 fois identiques ou différentes par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

- un reste thiényle, furyle, thiazolyle, tétrazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, indolyle, isoindolyle, quinolyle, isoquinolyle, phthalazinyle, quinoxalinyle, quinoxalinyne, cinnolinyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle ou benzimidazolyle, qui peut être substitué jusqu'à 2 fois identiques ou différentes par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien
- un reste naphtyle qui peut être substitué jusqu'à 4 fois, identiques ou différentes, par un radical alkyle en C₁ à C₆ qui peut porter un substituant hydroxy ou alkoxy en C₁ à C₆, par un radical alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, phényle, phényloxy, phénylthio, phényl-sulfonyle, benzyle, benzyloxy, benzylthio, benzyl-sulfonyle, phénéthyle, phényléthoxy, phényléthylthio, phényléthylsulfonyle, fluoro, chloro, bromo, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhyl-thio, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle ou par un groupe de formule -NR¹R²,

dans laquelle

R¹ et R² ont la définition indiquée ci-dessus, ou bien

- un groupe de formule -CR¹¹R¹².Y

dans laquelle

R¹¹ et R¹² peuvent être identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, ou bien
 - un reste alkyle en C₁ à C₆ qui peut porter éventuellement un substituant hydroxy, fluoro, chloro, alkoxy en C₁ à C₆ ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien
 - un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien R¹¹ et R¹² forment conjointement un noyau carbocyclique ou hétérocyclique saturé ou non saturé ayant jusqu'à 6 atomes de carbone,
- Y - représente un groupe de formule -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -S-R¹⁶, SO-R¹⁶, -SO₂R¹⁶, -OR¹⁷ ou -N₃,

dans lequel

R¹³ et R¹⁴ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un reste alkyle en C₁ à C₆, phényle ou benzyle, les restes mentionnés pouvant être substitués par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆ ou trifluorométhyle, ou bien
 - un groupe de formule -COR¹⁵, -SO₂R¹⁶, ou bien R¹³ et R¹⁴ forment conjointement une chaîne alkylénique qui peut être interrompue par O, N, S, un groupe N-alkyle en C₁ à C₆, N-benzyle, N-phényle, N-carbamoyle ou N-(alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle,
- R¹⁵ représente
- un groupe -NR¹⁸R¹⁹,

ou bien

- un reste alkyle en C₁ à C₆ ou alkoxy en C₁ à C₆,

ou bien

- un reste phényle, benzyle, benzyloxy, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle ou isothiazolyle éventuellement substitué par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino,
- R¹⁶ désigne
- un reste cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, ou
 - un reste alkyle en C₁ à C₆ linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical cyano, fluoro, chloro,

- bromo, trifluorométhyle, ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien
- un reste phényle, naphtyle, benzyle, thiényle, furyle, pyrimidyle, pyridyle, quinolyle, isoquinolyle, benzo-thiazolyle, benzoxazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, ou isothiazolyle portant éventuellement un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino, ou bien
 - un groupe -NR⁹R¹⁰,

dans lequel

R⁹ et R¹⁰ ont la définition indiquée ci-dessus, R¹⁷ représente

- l'hydrogène, ou
- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou
- un reste alkyle en C₁ à C₆ qui peut être substitué par du fluor, du chlore, du brome, un radical cyano, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylsulfonyle, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, benzoyle, (alkyle en C₁ à C₆)-carbonyle, par un groupe de formule -NR¹R²,

dans laquelle

R¹ et R² ont la définition indiquée ci-dessus,

ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolyle, isoquinolyle, pyrrolyle, indolyle, thié-nyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyle, benzyloxy, bé-nzylthio, benzylsulfonyle, phényléthoxy, phényléthylthio ou phényléthylsulfonyle, les restes hétéroaryle et aryle mentionnés pouvant porter jusqu'à 2 substituants, identiques ou différents, fluoro, chloro, bromo, alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy,

- un reste thiényle, furyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, indolyle, isoindolyle, quinolyle, isoquinolyle, phtalazinyle, quinoxalinyle, quinazolinyle, cin-nolinyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle ou benzimidazolyle, qui peut être substitué jusqu'à deux fois identiques ou différentes par du fluor, du chlore, du brome, un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, ou bien
- un reste benzyle, un reste phényle ou un reste naphtyle, qui peuvent être substitués jusqu'à 4 fois iden-tiques ou différentes par un radical alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, alkylthio en C₁ à C₆, alkylsulfonyle en C₁ à C₆, phényle, phényloxy, phénylthio, phénylsulfonyle, benzyle, benzyloxy, benzylthio, benzyl-sul-fonyle, phénéthyle, phényléthoxy, phényléthylthio, phényléthylsulfonyle, fluoro, chloro, bromo, cyano, tri-fluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle ou par un groupe de formule -NR¹R²,

dans laquelle

R¹ et R² ont la définition indiquée ci-dessus,
ou bien

- le reste 2,5-dioxo-tétrahydropyrryle,
- le reste tétrahydropyrannyle, ou bien
- le reste diméthyl-tertio-butylsilyle, tripropylsilyle ou tributylsilyle, ou bien
- un groupe de formule COR¹⁶,

dans laquelle

R¹⁶ a la définition indiquée ci-dessus,

et

R¹⁸ et R¹⁹ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, ou bien
- un reste alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitué par un radical cyano, fluoro, chloro

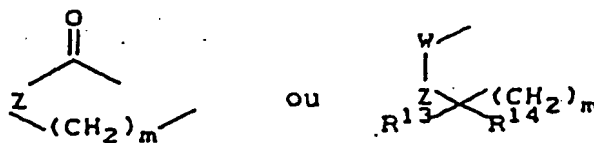
ou bromo, ou bien

- un reste phényle, benzyle, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, benzothiazolyle, benzoxazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle ou isothiazolyle portant éventuellement un substituant

alkyle en C₁ à C₆, alkoxy en C₁ à C₆, fluoro, chloro, bromo, trifluorométhyle, diméthylamino ou diéthylamino,

ou bien

D, E forment ensemble un noyau de formule



dans laquelle

W - est un groupe de formule C=O ou CH-OH,

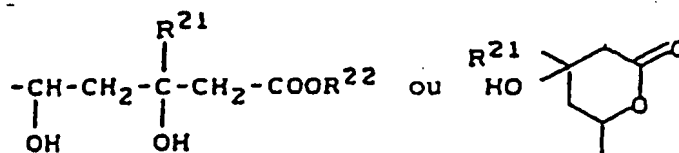
m - est le nombre 1 ou 2,

Z - représente O, CH₂ ou NHR²⁰,

R¹³ et R¹⁴ ont la définition indiquée ci-dessus, et

R²⁰ représente

- l'hydrogène, un reste alkyle en C₁ à C₆, phényle, benzyle, carbamoyle ou (alkoxy en C₁ à C₆)-carbonyle, X désigne un groupe de formule -CH=CH-, R est un groupe de formule



dans laquelle

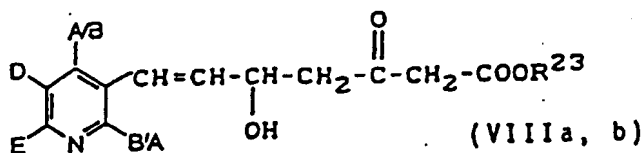
R²¹ représente l'hydrogène ou un reste alkyle en C₁ à C₆,

et

R²² représente

- l'hydrogène, un reste alkyle en C₁ à C₆, phényle ou benzyle, ou bien
 - un cation,
- ainsi que de leurs produits d'oxydation,

caractérisé en ce qu'on réduit des cétones de formule générale (VIIIa, b)



dans laquelle

A, B, D, E ont la définition indiquée et

R²³ est un reste alkyle en C₁ à C₆,

dans le cas de la production des acides, on saponifie les esters,

dans le cas de la production des lactones, on cyclise les acides carboxyliques,

dans le cas de la production des sels, on saponifie les esters ou les lactones.

12. Procédé suivant la revendication 11 pour la production de pyridines substituées de formule (Ia) ou (Ib) dans laquelle

A

- représente un reste thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle ou isoquinolyle qui peut être substitué par un radical fluoro, chloro, méthyle, méthoxy ou trifluorométhyle, ou bien
- un reste phényle qui, peut être substitué jusqu'à 3 fois identiques ou différentes par un radical méthyle, hydroxyméthyle, éthyle, propyle, isopropyle, hydroxyéthyle, hydroxypropyle, butyle, isobutyle, méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, propoxyméthyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, méthyl-sulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, phényle, phénoxy, benzyle, benzyloxy, fluoro, chloro, bromo, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl ou tertio-butoxycarbonyl,
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle

ou tertio-butyle,

B représente

- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec.-butyle ou tertio-butyle qui peut être substitué par un radical fluoro, chloro, bromo, cyano, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec.-butoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tertio-butoxycarbonyl, benzoyl, acétyle, pyridyle, pyrimidyle, thiényle, furyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyl, benzyloxy, benzylthio ou benzylsulfonyl, D,E sont identiques ou différents et représentent
- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle, ces restes étant substitués dans le cas du substituant D et pouvant être substitués dans le cas du substituant E, par un radical azido, fluoro, chloro, bromo, iodo, cyano, hydroxy, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tertio-butylthio, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, tertio-butylsulfonyl, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tertio-butoxycarbonyl, benzoyl, acétyle, éthylcarbonyl, ou par un groupe $-NR^1R^2$,

dans lequel

R¹ et R² sont identiques ou différents et représentent un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, phényle, benzyle, acétyle, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl ou phénylsulfonyl,

ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolyle, isoquinolyle, thiényle, furyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phényl-sulfonyl, benzyloxy, benzylthio ou benzylsulfonyl, les restes hétéroaryle et aryle mentionnés pouvant être substitués par un radical fluoro, chloro, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, isobutyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, ou bien

- un reste thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, tétrazolyle, pyridazinyle, oxazolyle, isooxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzimidazolyle ou benzothiazolyle, les restes mentionnés pouvant être substitués par du fluor, du chlore, un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl ou tertio-butoxycarbonyl, ou bien
- un groupe de formule $-CR^{11}R^{12}-Y$

dans laquelle

R¹¹ et R¹² sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, ou
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, qui peut être substitué éventuellement par un radical hydroxy, fluoro, chloro, méthoxy, éthoxy, méthoxy-carbonyle, éthoxycarbonyle, ou bien
- un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,

ou bien R¹¹ et R¹² forment ensemble un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, et Y désigne un groupe de formule -NR¹³R¹⁴, -COR¹⁵, -SR¹⁶, -SO-R¹⁶, -SO₂-R¹⁶, -OR¹⁷ ou -N₃, dans laquelle

R¹³ et R¹⁴ sont identiques ou différents et représentent

- l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, ou bien
- un reste phényle éventuellement substitué par un radical fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy,

ou bien

- un groupe -COR¹⁵ ou -SO₂R¹⁶, ou bien R¹³ et R¹⁴ forment conjointement avec l'atome d'azote un noyau de la série pipéridine, pipérazine, morpholine, morpholine-N-oxyde, N-(alkyle inférieur)-pipérazine, benzylpipérazine

ou phénylpipérazine,

R¹⁵ représente

- l'hydrogène, ou
 - un groupe -NR¹⁸R¹⁹, ou bien
 - un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, ou bien
 - un reste phényle, benzyle, benzyloxy, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle ou isoquinolyle portant éventuellement un substituant méthyle, méthoxy, fluoro ou chloro,
- R¹⁶ désigne
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou isopentyle éventuellement substitué par un radical fluoro, chloro, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, butoxycarbonyle ou isobutoxycarbonyle, ou bien
 - un reste benzyle, phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, quinolyle ou isoquinolyle éventuellement substitué une ou plusieurs fois identiques ou différentes par un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, fluoro ou chloro, ou bien
 - un reste triméthylsilyle ou diméthyléthyl-silyle,
 - un groupe -NR⁸R¹⁰,

dans lequel

R⁹ et R¹⁰ ont la définition indiquée ci-dessus,

R¹⁷ désigne

- l'hydrogène, un reste cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle, qui peut être substitué par un radical fluoro, chloro, bromo, cyano, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tertio-butylthio, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, tertio-butylsulfonyl, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tertio-butoxycarbonyl, benzoyl, acétyle, éthylcarbonyl, ou par un groupe -NR¹R²,

dans lequel

R¹ et R² sont identiques ou différents et représentent un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, phényle, benzyle, acétyle, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl ou phénylsulfonyl, ou par un reste pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinolyle, isoquinolyle, thiényle, furyle, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyl, benzyloxy, benzylthio ou benzylsulfonyl, les restes hétéroaryle et aryle

mentionnés pouvant être substitués par un radical fluoro, chloro, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, isobutyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, ou bien

- un reste thiényle, furyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, oxazolyle, isooxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzimidazolyle ou benzothiazolyle, les restes mentionnés pouvant être substitués par un radical fluoro, chloro, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, phényle, phénoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butoxycarbonyle, isobutoxycarbonyle ou tertio-butoxycarbonyle,

ou bien

- un reste benzyle ou phényle qui peut être substitué jusqu'à 3 fois identiques ou différentes par un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertio-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, tertio-butylthio, méthyl-sulfonyl, éthylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, tertio-butylsulfonyl, phényle, phénoxy, phénylthio, phénylsulfonyl, benzyle, benzyloxy, benzylthio, benzylsulfonyl, fluoro, chloro, bromo, cyano, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, méthoxy-carbonyl, éthoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tertio-butoxycarbonyl, ou par un groupe $-NR^1R^2$,

dans lequel

R^1 et R^2 ont la définition indiquée ci-dessus, ou bien

- le reste 2,5-dioxo-tétrahydropyrryle,
- le reste tétrahydropyrannyle, ou bien
- le reste diméthyl-tertio-butylsilyl ou triméthylsilyl, ou bien
- un groupe $-COR^{16}$,

dans lequel

R^{16} a la définition indiquée ci-dessus,

et

R^{18} et R^{19} sont identiques ou différents et représentent

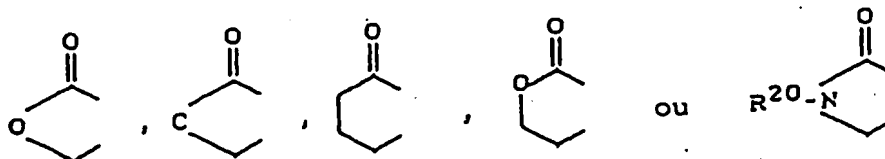
- l'hydrogène, ou bien
- un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, pentyle, isopentyle, hexyle

ou isohexyle éventuellement substitué par du fluor ou du chlore, ou bien

- un reste phényle qui peut être substitué par un radical fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy,

ou bien

D et E forment ensemble un noyau de formule

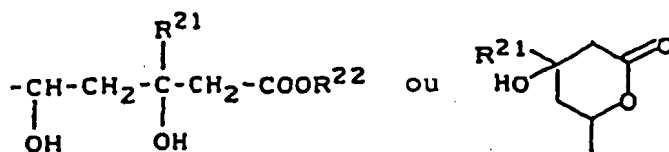


dans laquelle

R^{20} représente l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, carbamoyl, méthoxycarbonyl ou éthoxycarbonyl,

X - est un groupe de formule $-CH=CH-$,

R - est un groupe de formule

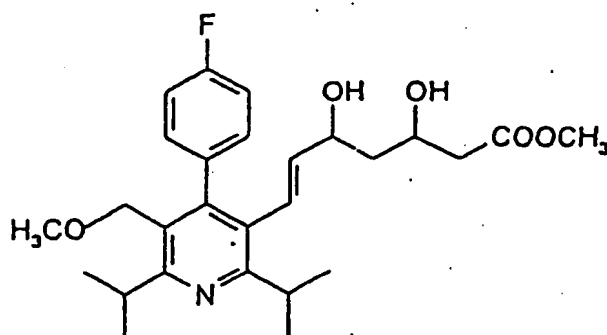


dans laquelle

R²¹ désigne l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou tertio-butyle, et

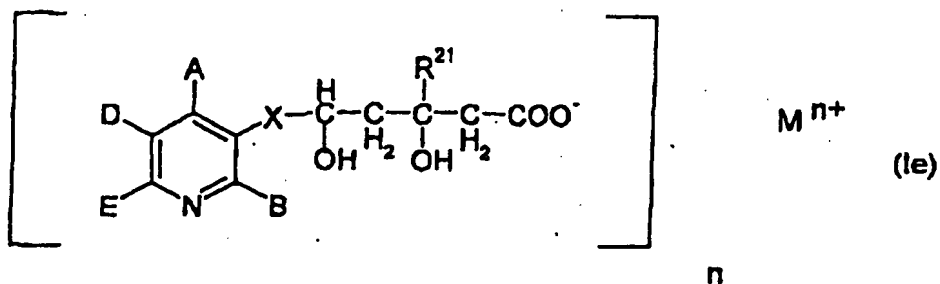
R²² est l'hydrogène, un reste méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertio-butyle ou benzyle, ou un ion sodium, potassium, calcium ou magnésium ou un ion ammonium, ainsi que de leurs produits d'oxydation.

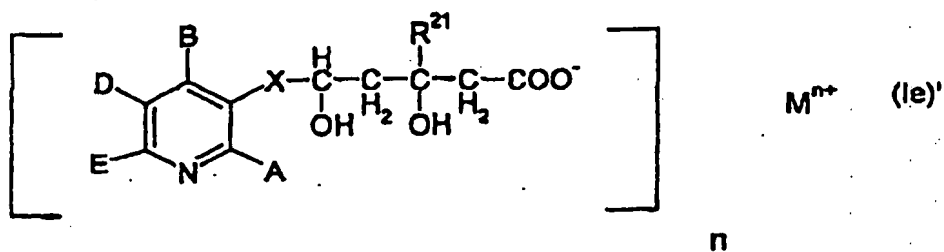
13. Procédé suivant la revendication 11 pour la production de l'érythro-(E)-7-[2,6-diisopropyl-4-(4-fluorophényl)-5-méthoxy-méthyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-énoate de méthyle de formule



14. Procédé suivant l'une des revendications 11 à 13, caractérisé en ce qu'on conduit la réduction dans la plage de températures de -80 °C à 30 °C.

15. Procédé de production des sels des composés de formule générale (Ie) ou (Ie)'





formule dans laquelle

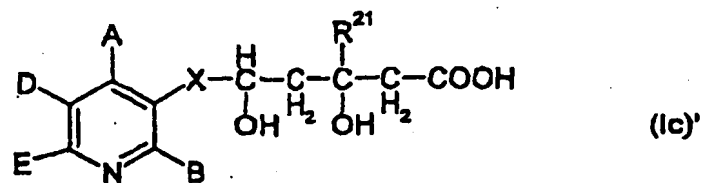
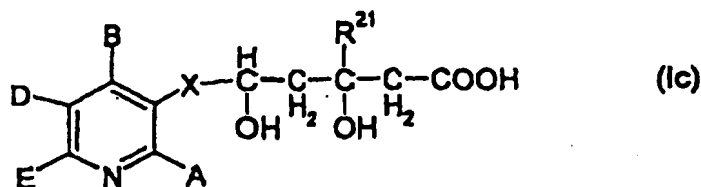
A, B, D, E, X et R²¹ ont les définitions indiquées pour les composés des revendications 11 à 14 précédentes et

M^{n+} désigne un cation, n indiquant la valence,

M^{n+} désigne un cation, n indiquant la valence, caractérisé en ce qu'on traite avec des bases usuelles les esters ou lactones correspondants dans des solvants inertes.

16. Procédé suivant la revendication 15, dans lequel on utilise comme base l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium.

17. Procédé de production d'acides carboxyliques de formule générale (Ic) ou (Ic)'



formule dans laquelle

A, B, D, E, X et R²¹ ont les définitions indiquées pour les composés des revendications 12 à 15 précédentes, caractérisé en ce que, dans une première étape, on traite avec des bases usuelles les esters ou lactones correspondants dans des solvants inertes puis, dans une seconde étape, on transforme les sels formés en acides libres, par traitement avec des acides.